

## Ist Dicksein erblich?

### Zusammenhang von Genetik und Übergewicht<sup>1</sup>

Johannes Hebebrand, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie der Rheinischen Kliniken Essen

Die Häufigkeit von Übergewicht (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) und Adipositas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) nimmt in zahlreichen Ländern der Welt zu. Das trifft nicht nur auf die Industrieländer, sondern auch auf Schwellenländer zu. Während es beispielsweise 1985 noch keinen einzigen Bundesstaat in den USA gab, in dem die Adipositasprävalenz 20 % überschritt, weist 2004 mehr als die Hälfte eine Prävalenz von mehr als 20 % auf. In Deutschland haben Übergewicht und Adipositas in den letzten zwei Jahrzehnten ebenfalls deutlich zugenommen. Heute sind in Deutschland ca. 50 % aller Erwachsenen übergewichtig und 20 % adipös. Bei Kindern und Jugendlichen ist der Anstieg der Adipositasprävalenz Besorgnis erregend.

#### Der sparsame Genotyp

Ohne entsprechende Umweltbedingungen kann Übergewicht nicht zustande kommen. Da sich der Gen-Pool des Menschen in den letzten 30 Jahren nicht verändert hat, müssen Veränderungen der Umwelt für die gegenwärtige Adipositasepidemie verantwortlich gemacht werden.

Abbildung 1 zeigt, wie sich die Ausgaben für Fast Food in den USA in den letzten 30 Jahren vervielfacht haben. Es wird dort heute wesentlich mehr Fast Food gegessen, zudem ist der Softdrink-Konsum erheblich angestiegen. Auch die Portionsgrößen haben in den vergangenen Jahren in den USA zugenommen.

Ein weiteres Beispiel für die Veränderung der Umwelt ist die Entwicklung der Fernsehgewohnheiten. In den letzten 20 Jahren sind in Deutschland die Privatsender zu den Öffentlich-Rechtlichen hinzugekommen, so dass der Zuschauer heute aus einer Vielzahl von Programmen auswählen kann. Parallel zu dieser Entwicklung hat die durchschnittliche tägliche Sehdauer zugenommen: Saßen die 14- bis 29-Jährigen 1988 im Durchschnitt täglich 92 Minuten vor dem Fernseher, waren es im Jahr 1999 schon 135 Minuten.

Zeitgleich hat die durchschnittliche körperliche Aktivität abgenommen. Insbesondere im Berufsleben ist körperliche Arbeit sehr viel seltener geworden. Die Motorisierung der Gesellschaft ist ebenfalls erheblich vorangeschritten; heute ist es fast schon die Ausnahme, dass Kinder und Jugendliche zu Fuß oder mit dem Fahrrad zur Schule gelangen.

Diese dramatischen Umweltveränderungen innerhalb der letzten 30 Jahre treffen auf eine genetische Ausstattung des Menschen, die nicht für ein Leben im Überfluss geschaffen ist. Sowohl bei Tieren als auch Menschen sind im Verlauf der Evolution solche Genvarianten häufiger geworden, die ein Überleben in Hungerperioden ermöglichen. So ist zu erklären, dass ein Großteil der Bevölkerung unter heutigen Umweltbedingungen übergewichtig wird. Diese Genvarianten begünstigen die Speicherung von Energie in Form von Fett.

Unsere genetische Ausstattung bildet die Grundlage dafür, dass das Körpergewicht üblicherweise erstaunlich stabil reguliert wird. Obwohl die jährliche Energiezufuhr eines Erwachsenen fast 1 000 000 Kilokalorien beträgt, kommt es durchschnittlich pro Jahr nur zu Gewichtszunahmen in der Größenordnung von 100 bis 400 g. Es besteht also eine recht präzise Kontrolle der Energieaufnahme. Weniger als 1 % der jährlichen Energiezufuhr ist für diese geringe Gewichtszunahme

verantwortlich. Es handelt sich damit um eine sehr kleine Abweichung.

Die präzise Regulation des Körpergewichts zeigt sich auch im Tierversuch: Wird beispielsweise bei einer heranwachsenden Ratte vorübergehend die Energiezufuhr eingeschränkt (z. B. auf 60 % der Ausgangsmenge), so kommt es – wie erwartet – zu einer raschen Gewichtsabnahme. Wird dem abgemagerten Tier dann erneut freier Zugang zur Nahrung ermöglicht, nimmt es sehr rasch wieder zu bis zu einem Körpergewicht, das auch solche Tiere aufweisen, die keiner Futterrestriktion ausgesetzt waren (Abb. 2).

Beim Menschen scheint die Regulation ähnlich zu verlaufen. So ist in vielen Studien gezeigt worden, dass Menschen zwar vorübergehend gut abnehmen können, in aller Regel jedoch das Körpergewicht nach Beendigung der Diät wieder ansteigt und schließlich zum Ausgangspunkt zurückkehrt. Nur ca. 5 % aller Menschen mit Übergewicht können dauerhaft über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren ein erniedrigtes Körpergewicht

- Ausgaben für Fast Food in USA  
1970: 6 Milliarden \$  
2001: 110 Milliarden \$
- US-Amerikaner essen im Durchschnitt 3 Hamburger und 4 Portionen Pommes frites pro Woche
- Der Konsum kohlenstoffhaltiger Softdrinks hat sich in 40 Jahren vervierfacht
- Das Beispiel McDonald's  
1968: 1 000 Restaurants  
2002: 32 000 Restaurants (weltweit ca. 5 neue Restaurants/Tag)  
1972: Einführung der Large French Fries  
1992: Einführung der Super Size Fries

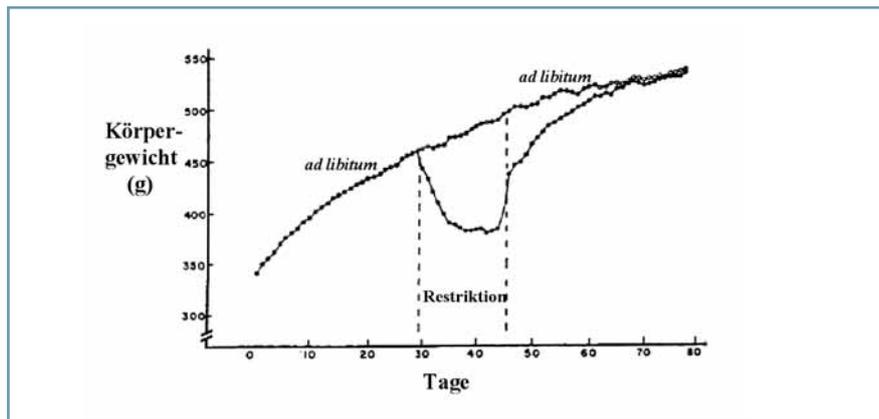
**Abb. 1:** Fast Food und Adipositasepidemie [Quelle: Schlosser: Fast Food Nation, 2002]

<sup>1</sup>Nach einem Vortrag anlässlich der BLL-Jahrestagung „Lebensstil und Gesundheit – Ernährung und Bewegung“ am 29. April 2004 in Berlin

halten. Die Forschergruppe (Leiter: Prof. J. HEBEBRAND) konnte bei extrem übergewichtigen Jugendlichen zeigen, dass diese unter stationären Bedingungen ca. 1 kg pro Woche verlieren, jedoch nach der Entlassung wieder deutlich an Gewicht zunehmen. Nach einem Jahr weisen nur noch 20 % von ihnen ein um mindestens 10 % erniedrigtes Körpergewicht auf. Bei einem Teil der Jugendlichen liegt ein Jahr nach der Entlassung das Körpergewicht sogar deutlich über dem ursprünglichen Aufnahme-gewicht. Diese und ähnliche Untersuchungen zeigen, dass eine Gewichtsabnahme nur äußerst selten über einen längeren Zeitraum Bestand hat. Unter anderem aus diesem Grund erhofft man sich für die Zukunft die Entwicklung von Medikamenten, mit deren Hilfe erfolgreich abgenommen werden kann. Bedingt durch die geringen Erfolge der konventionellen Therapie wird bei extremer Adipositas häufig zu chirurgischen Maßnahmen gegriffen. Diese gelten gegenwärtig als die erfolgreichste Therapie der schweren Form des Übergewichts.

## Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien

Nach dem heutigen Kenntnisstand sind genetische Faktoren mit dafür verantwortlich, dass die Regulation des Körpergewichts so stabil ist und ein Organismus sein Ausgangsgewicht sowohl im Hinblick auf Über- wie auch Unterernährung versucht zu verteidigen. Wie stark der genetische Einfluss auf das Körpergewicht ist, lässt sich mit Hilfe der zahlreich durchgeführten so genannten formalgenetischen Studien – d. h. Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien – abschätzen. Zwillingsstudien haben sehr einheitlich ergeben, dass das Körpergewicht in einer Größenordnung von 60–80 % erblich bedingt ist. Auch weiß man, dass das Körpergewicht bei gemeinsam aufgewachsenen eineiigen Zwillingen nicht stärker übereinstimmt als bei getrennt aufgewachsenen. Zwillingsstudien haben ferner gezeigt, dass eineiige Zwillinge jeweils ähnlich auf eine Unter- bzw. Überernährung reagieren. Somit entscheiden unsere Erbanlagen mit darüber, ob wir im Falle einer Überernährung relativ geschützt sind oder aber schnell zunehmen. Unsere genetische Ausstattung beeinflusst auch, ob wir rasch im Rahmen einer Diät an Kör-



**Abb. 2:** Verteidigung des Ausgangsgewichts nach vorübergehender Futterrestriktion bei einer erwachsenen Ratte [Quelle: Mitchell, Keesey, *Physiol. & Behav.* 18, 1977, 1121-1125]

pergewicht abnehmen oder ob dieser Prozess nur langsam vorstatten geht.

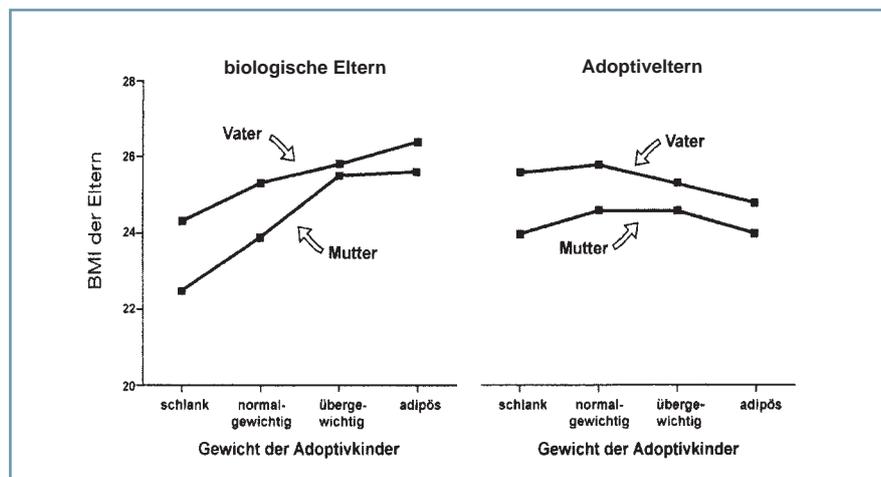
Auch Adoptionsstudien haben die Bedeutung genetischer Faktoren für die Regulation des Körpergewichts unterstrichen. So fand sich bei jungen erwachsenen Adoptivlingen lediglich ein Zusammenhang des Körpergewichts mit dem der leiblichen Eltern, nicht hingegen mit dem der Adoptiveltern (Abb. 3). Auf Grund der Ergebnisse von Zwillings- und Adoptionsstudien wird allgemein davon ausgegangen, dass die gemeinsamen Umwelterfahrungen für das Körpergewicht nicht sehr bedeutsam sind. Sind beispielsweise zwei Kinder in einer Familie übergewichtig, so sind hierfür hauptsächlich genetische Faktoren relevant.

Außerdem sind die heutigen Umweltbedingungen für ältere Kinder und Jugendliche ebenso wie für Erwachsene fast uniform. Bereits ältere

Kinder können sich mit ihrem Taschengeld leicht Zugang zu preiswerter, schmackhafter Nahrung verschaffen. Demnach kann ein für Übergewicht prädisponiertes Kind seinen vermehrten Appetit problemlos „stillen“. Analog verhält es sich mit der Bewegung. Da sich Kinder und Jugendliche in der Schule und auch in der Freizeit nur noch wenig bewegen und viele Kinder gern fernsehen bzw. vor dem PC sitzen, entsteht eine relativ einheitliche Umwelt. Kinder, die genetisch dazu prädisponiert sind zuzunehmen, entwickeln dann bei wenig Bewegung Übergewicht.

## Molekulargenetische Befunde

Die molekulare Adipositasforschung ist nach der Entdeckung des Leptin-Gens regelrecht explodiert. Heute zählt dieser Zweig der biomedizinischen Forschung zu einem der am



**Abb. 3:** Der BMI von Adoptivkindern zeigt einen Zusammenhang zum BMI der leiblichen Eltern, nicht hingegen zu dem der Adoptiveltern [Quellen: Stunkard et al., *N Engl J Med* 314, 1986, 193-198; Wirth, 1998]

schnellsten expandierenden Forschungsgebiete überhaupt. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass man sich durch die Aufdeckung der entsprechenden Regelkreise neue therapeutische Ansätze erhofft.

**Leptin** ist ein Hormon, das in Fettzellen gebildet und in die Blutbahn ausgeschüttet wird. Über das Blut gelangt es im Gehirn an spezifische Rezeptoren und informiert so über die vorhandene Fettmasse. Kann ein Mensch oder ein Tier wegen einer Mutation in dem Leptin-Gen dieses Hormon nicht bilden, bleibt die Rückkopplung aus. Als Folge entsteht ein extremes Hungergefühl, das zu regelrechten Essattacken führt. Kinder mit entsprechenden Mutationen nehmen bereits im Säuglingsalter erheblich schneller zu als Kontrollkinder; es entsteht dann eine massive Adipositas.

Mutationen im Leptin-Gen wurden zunächst 1994 bei der Maus identifiziert. Drei Jahre später wurden erstmalig Mutationen im Leptin-Gen des Menschen bei extrem übergewichtigen Kindern nachgewiesen. Solche Mutationen sind außerordentlich selten; weltweit sind nur wenige Personen beschrieben. Die Entdeckung des Leptin-Gens und der durch das Fehlen des Hormons bedingten Adipositas hat zur Entdeckung eines außerordentlich wichtigen Regelkreises geführt, an dem heute weiter intensiv geforscht wird. Da man den extremen Hunger und das Übergewicht von Menschen mit Mutationen im Leptin-Gen erfolgreich durch die Gabe des Hormons Leptin behandeln kann, ist

zu erwarten, dass kausale Therapien auf Grund solcher molekularen Erkenntnisse entwickelt werden können.

In den letzten Jahren ist es gelungen, Mutationen im Melanokortin-4-Rezeptor-Gen (*MC4R*) – mittlerweile sind über 60 verschiedene Mutationen weltweit bekannt – als eine Ursache von Adipositas zu identifizieren. Bei der Untersuchung von über 800 extrem übergewichtigen deutschen Kindern und Jugendlichen fanden wir bei 2,5 % funktionell relevante Mutationen im *MC4R*. Internationalen Studien zufolge haben 1-6 % aller Menschen mit starkem Übergewicht Mutationen in diesem Gen. Diese bedingen einen vollständigen oder partiellen Verlust der Rezeptorfunktion. Ein erwachsener Mann mit einer solchen Mutation ist im Durchschnitt ca. 15-20 kg schwerer als seine männlichen Verwandten ohne entsprechende Mutation, weibliche Mutationsträger sind um ca. 30 kg schwerer als ihre Verwandten ohne Mutation. Bislang fanden sich keine eindeutigen Hinweise dafür, dass die Mutationsträger zusätzliche, leicht nachweisbare Auffälligkeiten zeigen. Diskutiert werden ein verstärktes Längenwachstum im Kindesalter, eine erhöhte Knochendichte und das gehäufte Auftreten von Fressattacken.

Die größte Herausforderung für die Zukunft bildet die Aufklärung der **polygen bedingten Adipositas**, an deren Zustandekommen viele Erbanlagen beteiligt sind. Es muss davon ausgegangen werden, dass die verschiede-

nen Varianten jeweils nur einen recht kleinen Einfluss auf das Körpergewicht nehmen. Es ist zu erwarten, dass entsprechende Gene in den chromosomalen Kopplungsregionen der weltweit über 20 bereits erfolgten Genomscans identifiziert werden. Kopplungsregionen, die wiederholt bestätigt werden konnten, sind u. a. 2q, 10p und 20q. Bisher noch nicht geklärt ist, wie stark sich einzelne Genvarianten auf das Körpergewicht auswirken und wie die Interaktion verschiedener prädisponierender Genvarianten den Phänotyp beeinflusst. Weiterhin muss untersucht werden, ob die gleichen Varianten auch zu den Folgestörungen der Adipositas – insbesondere Typ-2-Diabetes und Bluthochdruck – beitragen. Mit Sicherheit werden in den nächsten Jahren die wichtigsten zur Adipositas prädisponierenden Erbanlagen identifiziert werden. Diese Kenntnisse werden entscheidend sein für die Diagnose und Therapie der Adipositas. Dann können nämlich mit Hilfe spezifisch hergestellter DNA-Chips relevante Genvarianten rasch identifiziert und insbesondere extreme Formen der Adipositas mit Hilfe molekulargenetischer Methoden diagnostiziert werden.

## Ausblick

Diese Entwicklung wird für das Verständnis der Adipositas nicht ohne Folgen bleiben. Es bleibt abzuwarten, ob und wie die Aufklärung des genetischen Anteils der Adipositas sich auf die Einstellung der Gesellschaft, der Medizin, aber auch der Kostenträger und Lebensversicherer auswirken wird. Zu hoffen ist, dass der Stigmatisierung von Menschen mit Adipositas durch das Wissen um eine erbliche Mitentstehung entgegen gewirkt werden kann. Gleichzeitig wird die molekulare Forschung neue pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten der Adipositas aufzeigen.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:  
**Prof. Dr. Johannes Hebebrand**  
Universität Duisburg-Essen  
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie der Rheinischen Kliniken Essen  
Virchowstr. 174  
45147 Essen  
E-Mail: Johannes.Hebebrand@uni-duisburg-essen.de

## Zusammenfassung

Ist Dicksein erblich?  
Zusammenhang von Genetik und Übergewicht  
J. Hebebrand, Essen

Übergewicht und Adipositas haben in den letzten Jahrzehnten in den Industrieländern epidemische Ausmaße angenommen. Anhand von formalgenetischen Studien konnte gezeigt werden, dass 60-80 % der Varianz des Body Mass Index (BMI in kg/m<sup>2</sup>) durch direkte und indirekte genetische Faktoren erklärt werden kann. Der menschliche Organismus, der sich im Laufe der Evolution daran angepasst hat, möglichst viel Energie zu speichern, um für Hungerperioden gerüstet zu sein, trifft nun auf eine Umwelt, in der hochkalorische Nahrung preiswert und im Überfluss vorhanden ist. So lässt sich erklären, warum ein großer Teil der Bevölkerung unter den heutigen Umweltbedingungen übergewichtig wird. Die molekularbiologische Erforschung der Adipositas als polygene Erkrankung ist ein sich rasant entwickelndes Forschungsgebiet. Es bleibt zu hoffen, dass mit dem Wissen um eine erbliche Komponente der Stigmatisierung von Menschen mit Adipositas entgegen gewirkt werden kann und dass die molekularbiologische Forschung neue pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten eröffnet.

Ernährungs-Umschau 52 (2005), S. 90-92