

GENETSKI ČIMBENICI U NASTANKU PRETILOSTI

VESELIN ŠKRABIĆ*

Znanje na polju poznavanja genetskih čimbenika pretilosti svakim se danom proširuje. Genetski čimbenici utječu na regulaciju tjelesne mase i na odgovor organizma na okolišne čimbenike kao što su prehrana i tjelesna aktivnost. Molekulske analize su korisne u definiranju novih sindroma povezanih s pretilošću. Važna uloga djelovanja leptina i melanokortina potvrđena je samo u rijetkim slučajevima pretilosti. U najčešćem, primarnom obliku pretilosti više genskih biljega regulira primljivost debljanju u dopustivom okolišu. Utjecaj pojedinih gena često je nesiguran jer se rezultati povezanosti određenih genskih biljega i pretilosti ne potvrđuju u ponavljanim studijama. Objašnjenje međudjelovanja genskih rizičnih biljega i pridruženih rizičnih čimbenika za nastanak i održavanje pretilosti je pravi izazov, kao što je nužno i povezivanje podataka iz različitih izvora (genotip, genski izražaj, okoliš). Pretilim osobama i onim s najvišim rizikom za nastanak pretilosti treba omogućiti primjeren i učinkovit terapijski pristup kao što je postignuto kod jedne bolesti, nasljednog nedostatka leptina.

Deskriptori: PRETILOST, GENETSKI BILJEZI, PRIMLJIVOST, SLOŽENOST, LEPTIN, MELANOKORTIN

UVOD

Porast prevalencije pretilosti tijekom posljednjih desetljeća i to u svim životnim periodima objašnjava se promjenama okoliša, prvenstveno smanjenjem tjelesne aktivnosti i prekomjernim unosom brzo spremljene i energetske bogate hrane. Posljednjih desetljeća djeca i adolescenti su svaku godinu teži za oko 0,2 kg. Podaci zabrinjavaju jer su pretila djeca često pretile odrasle osobe. Metaboličke posljedice pretilosti ponekad se prepoznaju u djetinjstvu, a već u dobi malog djeteta mogu dovesti do ozbiljnih bolesti (1, 2). Izdvajanje rizične djece za pretilost omogućuje i sprječavanje/odgađanje nastupa bolesti provođenjem primjerenih terapijskih postupaka. Stoga je prepoznavanje primljivih čimbenika za nastanak pretilosti u dječjoj dobi nužno.

Pretilost je jedan od najsloženijih i nedovoljno razjašnjenih kliničkih sindro-

ma. Prema definiciji pretilost je prevelika količina masnog tkiva radi pohranjivanja triglicerida koji predstavljaju zalihe energije. Nastaje zbog neravnoteže između unosa i potrošnje energije s prevladavanjem unosa. Obilježena je razlikama u fenotipu pojedinih stadija, a svaki stadij u razvoju (povećanje mase odnosno debljanje, zadržavanje mase, kronični stadij, različiti odgovor na liječenje, pridruženost drugih bolesti) vjerojatno je povezan s različitim molekulskim mehanizmima (3). Pretilost je stoga heterogena skupina stanja s više mogućih uzroka, a ne jedinstven poremećaj (4).

Brojne genetske, epidemiološke i kliničke studije obavljene u različitim skupinama (blizanci odgajani zajedno ili odvojeno, usvojena djeca, obitelji) prepoznale su ulogu tzv. osobne preosjetljivosti na djelovanje nekih okolišnih čimbenika koji pridonose debljanju, te su omogućile ključna saznanja o složenosti ne samo najučestalijih već i rijetkih tipova debljine (5). Danas je opće prihvaćeno da razvoj primarne (poligenske, konstitucijske, jednostavne, monosimptomatske) pretilosti potiče uzajamno djelovanje različitih genetskih, metaboličkih i okolišnih čimbenika.

Tjelesna masa je kao i visina nasljedno obilježje (6). Udio gena na indeks tjelesne mase (ITM) se procjenjuje na 40 do 70% (7). Jasno je da neke osobe imaju genetsku sklonost nakupljanju viška kalorijskog unosa u obliku masnog tkiva. Uočilo se da su pretila djeca u riziku da postanu pretile odrasle osobe, rizik se povećava ako su im roditelji pretili. Trećina pretile djece predškolske i čak polovina pretile djece školske dobi su pretili i u odrasloj dobi (8, 9). Povećana učestalost pretilih osoba unutar nekih obitelji ne može se pripisati samo načinu života i izlaganju okolišnim čimbenicima. Utjecaj gena potvrđuju i saznanja o povezanosti ITM roditelja i djece koja su odgajana odvojeno od bioloških roditelja (10). Određivanje primljivih genskih biljega u primarnoj, poligenskoj debljini je do današnjih dana polje s ograničenim napretkom (11).

Sekundarna pretilost (simptomatska, složena) jest ona kod koje je prekomjerna debljina znak neke druge bolesti. To su najčešće monogenske bolesti i sindromi obično prepoznatljivi radi pridruženih fenotipskih znakova: prisustvo mentalne retardacije, dizmorfičkih znakova i anomalija u razvoju pojedinih organa. Neda-

*KBC Split
Klinika za dječje bolesti

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. Veselin Škrabić
KBC Split, Klinika za dječje bolesti
21000 Split, Spinčićeva 1
E-mail: vskrabac@kbsplit.hr

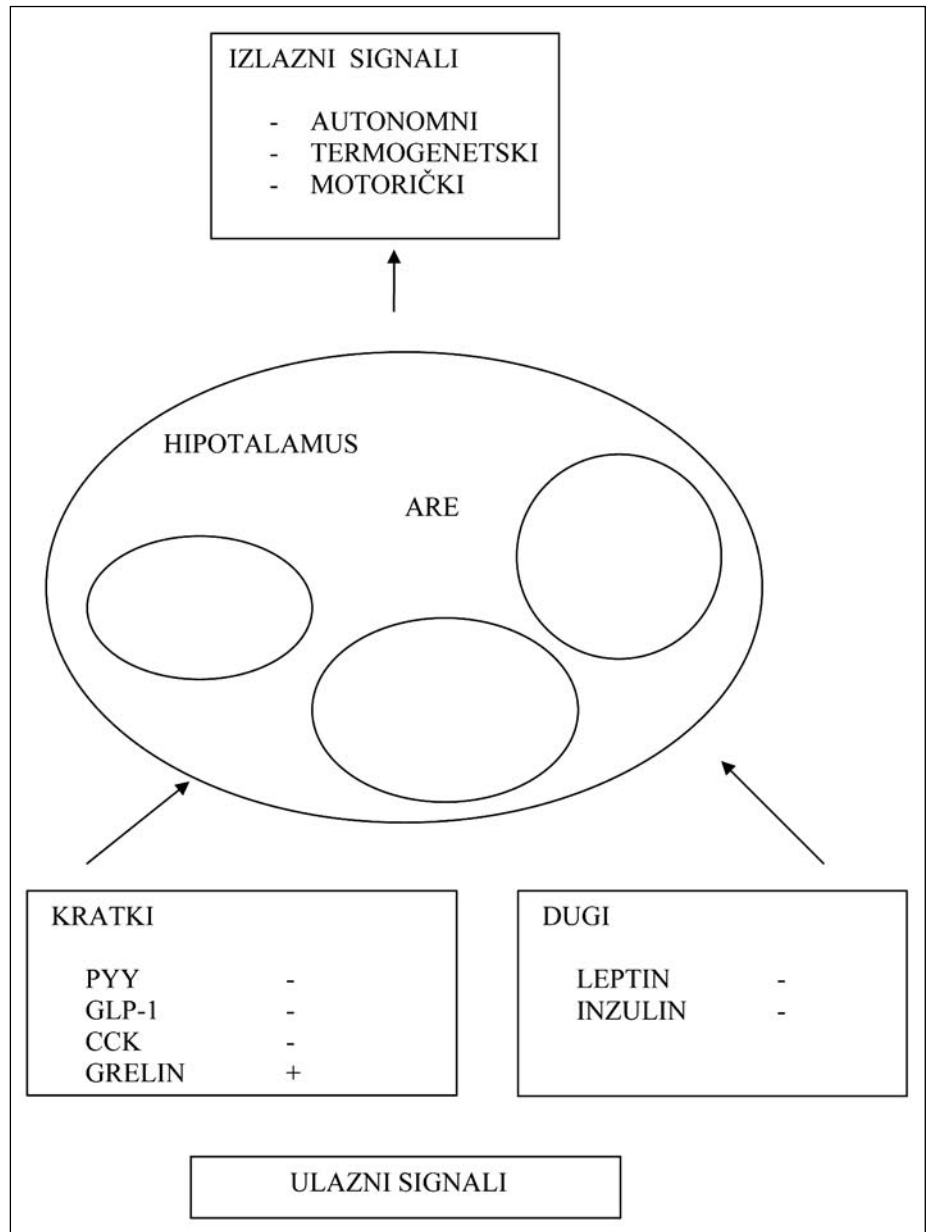
vno je otkriveno više monogenetskih bolesti s poremećajem u leptin-melanokortinskom putu, u kojima uz rani nastanak teškog stupnja pretilosti često nalazimo i neuroendokrini poremećaj (12).

REGULACIJA TEKA I ENERGETSKE RAVNOTEŽE

Energetska neravnoteža, s unosom većim od potrošnje, osnova je porasta tjelesne mase. Regulacija teka, energetske unosa i potrošnje rezultat je uzajamnog djelovanja neuroendokrinih posrednika povezanih u regulacijski sustav koji se sastoji od ulaznog kraka, hipotalamusa zaduženog za regulaciju želje za jelom (engl. Appetite-Regulating Network - ARE) te izlaznog kraka (Slika 1). Ulazni dio sastoji se od dvije vrste signala: duže trajajućih iz masnih stanica (leptin) i beta stanica gušterače (inzulin), te kraće trajajućih iz probavnog sustava povezanih s tekom (unosom hrane).

Tek sprječavaju neki hormoni (peptid YY - PYY; glukagonu slični peptid - GLP-1; kolecistekinin - CCK), a pobuđuje grelin. Izlučivanje grelina se povećava u gladovanju a koči unosom hrane, djelujući na taj način suprotno leptinu (LEP) (12, 13). LEP se smatra fiziološkim "lipostatom" koji djeluje sukladno zaliha masti u organizmu. LEP se otpušta iz masnih stanica i veže na receptore (LEPR) neurona u ARE hipotalamusa. Veza LEP-LEPR utječe na mršavljenje potiskujući tek i povećavajući termogenezu i potrošak energije (12, 14-17). Gen za LEP je smješten na kromosomu 7q31.3, a na njegov izražaj utječe niz čimbenika. Uočeno je da su razine LEP u djece povezane s količinom potkožnog masnog tkiva, pa pretila djeca imaju više razine LEP nego mršava djeca. LEP djeluje i na niz endokrinih procesa (stimulacija reproduktivnog sustava, osjetljivost na inzulin, regulacija rasta stimuliranjem lučenja hormona rasta), a dopuštajući je čimbenik započinjanja puberteta u djevojčica (18).

Dio ulaznog kraka ovog regulacijskog sustava je i inzulin koji smanjuje unos energije, djelujući izravno na odgovarajuće neurone. Njegovo djelovanje podudara se s djelovanjem LEP, sudjelujući ujedno i u njegovoj sekreciji. Ipak,



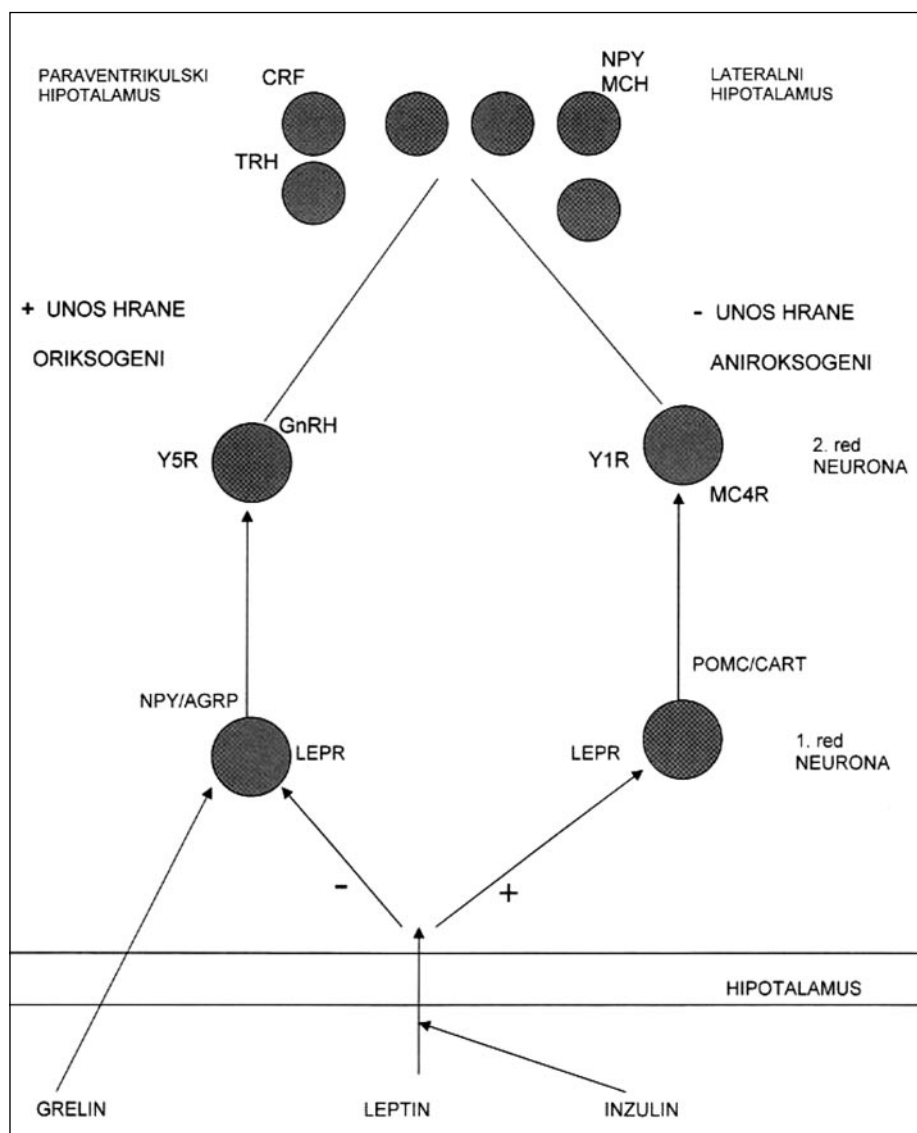
Slika 1. Shema regulacijskog sustava teka, energetske unosa i potrošnje. Mreža regulacije teka (Appetite-Regulating Network - ARE); Peptid YY (PYY); glukagonu slični peptid (GLP-1); kolecistekinin (CCK); grelin

Figure 1 Appetite regulating network scheme and energy homeostasis. Appetite-Regulating Network - ARE; Peptide YY (PYY); glucagon-like peptide-1 (GLP-1); cholecystekinin (CCK); ghrelin

konačni učinak ovih hormona značajno se razlikuje. Inzulin potiče nakupljanje masnog tkiva, a u slučaju njegovog nedostatka debljanje nije moguće ni onda kad se hranom u organizam unose velike količine energije (19). Središnju ulogu u regulaciji teka i energetske ravnoteže ima ARE hipotalamusa. Čine ga arkuatne (Arc), ventromedijalne, paraventrikularne, dorzomedijalne jezgre i lateralni dio,

a utječe na unos energije i ponašanje vezano za hranjenje (20).

Sustav regulacije hranjenja sastoji se od dva dijela: oreksigeni (anabolički) i anoreksigeni (katabolički) (Slika 2). Najznačajniji posrednici oreksigenog sustava su NPY (engl. orexigenic neuropeptide Y) i AGRP (engl. agouti-related protein). Pobuda NPY/AGRP neurona u neuroni-



Slika 2.

Leptin - melanokortinski put. LEPR (leptin receptor); POMC (pro-opiomelanokortin); NPY/AGRP (neuropeptid Y/agouti-pridruženi protein); Y1R, Y4R (neuropeptid Y1/Y4 receptor); MC3R, MC4R (melanokortin - 3/4 receptor); GnRH (gonadotropin-otpuštajući hormon); MCH (melanin-koncentrirajući hormon); CRF (kortikotropin-otpuštajući hormon); TRH (tireotropin-otpuštajući hormon)

Figure 2

Leptin-melanocortin pathway. LEPR (leptin receptor); POMC (pro-opiomelanocortin); NPY/AGRP (neuropeptid Y/agouti-related protein); Y1R, Y4R (neuropeptid Y1/Y4 receptor); MC3R, MC4R (melanocortin - 3/4 receptor); GnRH (gonadotropin-releasing hormone); MCH (melanin-concentrating hormone); CRF (corticotropin-releasing hormone); TRH (thyrotropin-releasing hormone)

ma nukleusa arcuatusa ima anabolički učinak zbog poticanja teka i smanjenog utroška energije, uz djelovanje na niz endokrinih funkcija: potiče se početak puberteta, regulira lučenje gonadotropina i osjetljivost hipotalamo-hipofizno-adrenalnog sustava. Signali se šire aksonima, u lateralnom hipotalamusu stvara se neuropeptid melanin koncentrirajući hormon (MCH) koji je daljnji prijenosnik

signala i poticajno djeluje na želju za jelom. Prirodni nedostatak MCH daje mršavi fenotip. AGRP je istovremeno i antagonist anoreksičnog učinka MC3R (engl. melanocortin-3 receptor) i MC4R (engl. melanocortin-4 receptor).

Anoreksigeni/katabolički signali posredovani su aktivnošću POMC (engl. pro-opiomelanocortin) i CART (engl.

cocaine and amphetamine-related transcript) neurona koji stvaraju neuropeptid alfa-MSH (engl. alfa melanocyte stimulating hormone). Djelovanja ovog signalnog proteina se odvija vezivanjem na MC3R i MC4R u paraventricularnim jezgrama hipotalamusa a posljedica je sprječavanje potrebe za uzimanjem hrane i anoreksija. LEP preko svojih receptora naizmjenično regulira spomenute dvije skupine neurona ARE u Arc dijelu hipotalamusa, a ti izbacuju svoje neuropeptide u drugi red neurona.

Tako u lateralnom hipotalamusu nalazimo neurone s NPY i oriksogeničnim peptidom MCH-om (engl. melanin-concentrating hormone). U neuronima paraventricularnog nukleusa hipotalamusa stvaraju se TRH (engl. thyrotropin-releasing hormone) i CRF (engl. corticotropin-releasing hormone) što osvjetljava neuroendokrine putove i regulaciju ravnoteže energije (21). Leptin potiče i više centre središnjeg živčanog sustava koji su uključeni u hedonistički ugođaj prilikom gledanja hrane. Izlazni krak čine autonomni (simpatički koji je zadužen za potrošnju energije i parasimpatički koji potiče pohranjivanje energije), termogenetski i motorički putovi koji djeluju na periferiji sustava na apsorpciju energije i metabolizam u jetri i probavnom traktu.

Sposobnost preživljavanja i reprodukcije u sredini s ograničenim izvorima hrane evolucijski se temeljila na regulacijskom sustavu koji će se snažno suprotstaviti mršavljenju - gubitku energetske zaliha. Potreba za zaštitom od debljanja/prirasta tjelesne mase nije postojala, jer prekomjerna izloženost hrani (koje nije ni bilo) nije ugrožavala preživljavanje. Taj evolucijski proces uključuje odabir alelnih inačica pojedinih gena i drugih čimbenika koji potpomažu razvoj debljine, što upućuje da je model regulacije energetske ravnoteže podnošljiviji prema dobitku u odnosu na gubitak tjelesne mase (22).

NAPREDAK U RAZUMIJEVANJU SINDROMA S DEBLJINOM

Postoji oko 30 Mendelskih bolesti, tzv. pleiotropičnih sindroma s debljinom. Genetske analize otkrivaju njihovu patofiziologiju.

Bardet-Biedl (BBS) (1:100000), učestaliji u Arapa i Beduina (1:13500), uključuje debljinu (u 75% oboljelih), retinalnu distrofiju/pigmentnu retinopatiju, sindaktiliju/polidaktiliju, hipogonadizam (ograničen na muški spol), bolesti bubrega i moguće mentalne nesposobnosti. Autosomno je recesivna (AR) bolest, a u nekim obiteljima prisutan je trialelski način prijenosa.

BBS nastaje radi mutacija u najmanje 11 različitih kromosomskih regija (BBS1 na 11q13; BBS2 na 16q21; BBS3 na 3p13; BBS4 na 15q22.3; BBS5 na 2q31; BBS6 na 20p12; BBS7 na 4q27; BBS8 na 14q32.11; BBS9 na 7p14; BBS 10 na 12q21.2; BBS 11 na 9q33.1). Šest gena je klonirano ali nerazjašnjeno je koje funkcionalne promjene uzrokuju mutacije. BBS1 gen je najčešće promijenjen u bijeloj rasi, dok mutacija BBS2 gena dovodi do "najmršavijeg" BBS fenotipa. Najučestaliji su BBS6 (5-7% oboljelih) i BBS10 (u 20% oboljelih) (20). Moguće je da fenotip debljine u BBS nastaje radi promjena u strukturi i funkciji ciliarnih hipotalamičkih neurona (23-30).

Albright-ova hereditarna osteodistrofija (AHO) je autosomna dominantna bolest s mutacijama GNAS1 gena koji kodira alfa podjedinice G proteina. Prijenos GNAS1 mutacije od majke dovodi do otpornosti na djelovanje nekih hormona (pseudohipoparatiroidizam tip 1A) i do AHO (pretilost, niski rast, okruglo lice, brahidaktilija, ektopične osifikacije), dok prijenos od oca dovodi samo do AHO fenotipa (pseudohipoparatiroidizam). Nastanak debljine nije objašnjen (31,32).

Borjeson-Forssman-Lehmann sindrom povezan je s mentalnom retardacijom, epilepsijom, hipogonadizmom, ginekomastijom i debljinom. Otkrivena je mutacija PHF6 gena kod oboljelih ali promjena funkcijskog učinka tog proteina ostaje nerazjašnjena (33).

Alstroom sindrom (AS) povezan je s debljinom, hiperinzulinemijom, hiperglikemijom i neurosenzornim oštećenjem. Dio oboljelih ima i kardiomiopatiju, oštećenje jetre, hipotireozu, hipogonadizam (muškarci), niski rast i usporen razvoj, pa fenotipski podsjećaju na BBS. I AS svrstavaju u grupu tzv. ciliopatija.

Uzrok je mutacija ALMS1 gena, potvrđena kod svih oboljelih, koji je odgovoran za sintezu proteina čija uloga nije jasna (34-36).

SINDROMSKA DEBLJINA RADI KROMOSOMSKIH PROMJENA

Primjer je Prader-Willy sindrom (PWS) s učestalošću 1:25000. Glavni znakovi su debljina, hiperfagija, smanjena fetalna aktivnost, mentalna retardacija i hipogonadizam. Uzrok nastanka je nedostatak očevog segmenta 15q11.2-q12 radi delecije (75% slučajeva) ili tzv. uniparentna disomija (prisustvo dva majčina homologna kromosoma 15). Genska promjena unutar "PWS regije" odgovorna za debljinu i hiperfagiju do sada nije otkrivena. Oboljeli imaju povišen hormon grelin koji regulira osjećaj gladi (16, 17).

RIJETKI MONOGENSKI OBLICI PRETILOSTI RADI PROMJENA U SIGNALNOM PUTU LEPTIN-MELANOKORTIN

Nasljedni nedostatak leptina

1997. godine otkrivena je nemjerljiva razina LEP-a u dvije pretile djevojčice porijeklom iz Pakistana. Prva je bila u dobi od 8 godina s 86 kg, druga u dobi od 2 godine s 29 kg težine, obje s homozigotnom mutacijom LEP gena. Kasnije je opisano više članova iz tri obitelji iz Pakistana i iz velike obitelji iz Turske, sa istom mutacijom. Svi oboljeli su manifestirali rano nastupajuću debljinu i izraženu hiperfagiju. Hiperinzulinemija i ubrzana koštana dob su česti znakovi. Neki su imali i sekundarni hipogonadizam. Djeca s nedostatkom LEP-a imaju i promjene u broju i funkciji T limfocita što je sukladno učestaloj pojavnosti ozbiljnih upala. Primjena leptina putem injekcija i kod djece i odraslih s nedostatkom leptina dovodi do smanjenja teka, unosa hrane i dramatičnog smanjenja tjelesne mase na račun masnog tkiva te poboljšanja opisanih endokrinopatija (36-41).

Promjene leptinskog receptora, proiomelanokortinskog receptora i prohormon konvertaze-1c

Mutacije gena i za LEPR, POMC i prohormon konvertaze (engl. prohormone convertase-1 - PCI) dovode do brzog

prirasta mase i razvoja teškog oblika debljine već u dojenačkoj dobi. Osobe s mutacijama za LEPR imaju nedostatak gonadotropina i TSH s razvojem hipogonadotropnog hipogonadizma i sekundarne hipotireoze. Nedostatak hormona rasta i smanjenje T limfocita s učestalim upalama je uočeno kod oboljelih s mutacijama gena za LEPR (43, 44). Debela djeca s POMC nedostatkom imaju nedostatak ACTH koji može dovesti do adrenalne krize već nakon poroda. Razvijaju i nedostatak TSH odnosno sekundarnu umjerenu hipotireozu koja zahtjeva nadoknadnu terapiju. Razlog nastanka hipotireoze je nepoznat. Djeca su rijetko radi nedostatka alfaMSH koji pobuđuje tip 1 melanokortinske receptore uključene u proces pigmentacije. Ipak, fenotip kože i kose se razlikuje ovisno o etničkoj pripadnosti oboljelog. Visoka prevalencija pretilosti u rođaka oboljelih s nedostatkom POMC navodi da je mali nedostatak u ovom sustavu dovoljan da uzrokuje pretilost (45, 46).

Mutacija za PC1 uz debljinu dovodi do postprandijalne hipoglikemije (uzrok je nakupljanje proinzulina) i poremećaja fertiliteta. Pretilost se objašnjava neprirodnim sazrijevanjem POMC radi PCI mutacije i posljedičnim promjenama u melanokortinskom metaboličkom putu. Mutacija na drugom mjestu za PC1 uzrokuje i učestale proljeve radi disfunkcije tankog crijeva što dokazuje ulogu PC1 u procesu apsorpcije. Djelovanje progastriina i proglukagona je oštećeno (47, 48). Opisane tvrdnje ukazuju na ulogu leptina i melanokortina ne samo u kontroli unosa hrane i energetske potrošnje već i ulogu u kontroli nekih endokrinih putova.

Pretilost povezana s melanokortinskim receptorom

1% odraslih pretilih i 6% djece s teškim stupnjem pretilosti imaju promjene u MC4R pa je to najučestalija monogenska debljina. MC4R pripada skupini G receptora koji reguliraju ravnotežu tjelesne mase. Opisano je više od 90 mutacija u genu za MC4R s promjenjivim fenotipom debljine. Dokazi utjecaja MC4R mutacija na debljinu temelje se na povećanoj učestalosti istih kod pretilih u ra-

Tablica 1.
Rijetki monogeni oblici debljine (3, 5, 10)

Table 1
Rare monogenic forms of human obesity (3, 5, 10)

Gen Gene	Mutacija - oblik Mutation type	Pretilost Obesity	Pridruženi fenotip Associated phenotype
Leptin (LEP) Leptin (LEP)	Homozigotni Homozygous mutation	Teški oblik, od prvih dana života Severe, from the first days of life	Nedostatak gonadotropina i tireotropina Gonadotropic and thyrotropic insufficiency
Leptin receptor (LEPR) Leptin receptor (LEPR)	Homozigotni Homozygous mutation	Teški oblik, od prvih dana života Severe, from the first days of life	Nedostatak gonadotropina, tireotropina i STH Gonadotropic, thyrotropic and somatotropic insufficiency
Proopiomelanokortin (POMC) Proopiomelanocortin (POMC)	Homozigotni ili složeni heterozigot Homozygous or compound heterozygous	Teški oblik, od prvog mjeseca života Severe, from the first month of life	Nedostatak ACTH. Blagi hipotireoidizam i rida kosa ako mutacija dovodi do nedostatka POMC ACTH insufficiency. Mild hypothyroidie and ginger hair if the mutation leads to the absence of POMC production
Proopiomelanokortin - u β MSH kodirajućoj regiji Proopiomelanocortin but in the β MSH coding region	Heterozigotni neistoznačna Heterozygous non-synonymous mutations	Teški oblik, početak u djetinjstvu Severe obesity occurring in childhood	Brzi tjelesni rast Rapid size growth
Single-minded 1 (SIM1) Single-minded 1 (SIM1)	Translokacija između kromosoma 1p22.1 i 6q16.2 u SIM 1 genu	Teški oblik, početak u djetinjstvu Severe obesity occurring in childhood	-
Neurotropični tirozin kinasa receptor tip 2 (NTRK2) Neurotropic tyrosine kinase receptor tip 2 (NTRK2)	Heterozigotni novonastali Heterozygous de novo	Teški oblik, od prvih mjeseci života Severe from the first months of life	Usporen psihomotorni razvoj. Promjene ponašanja. Smanjena osjetljivost na bolne podražaje. Developmental delay. Behavioral disturbance. Blunted response to pain.

zličitim populacijama te na rezultatima funkcionalnih testova. Naime, spajanje alfaMSH na MC4R dovodi do smanjenja osjećaja sitosti i hiperfagije. Osim rane pojave pretilosti oboljeli imaju povećan indeks koštane gustoće i ubrzanje rasta u visinu radi hiperinzulinemije (49-54).

Ostali uzroci

Mutacija gena na kromosomu 6 za tzv. Single-minded 1 (SIM1) protein utječe na melanokortinski signalni put, pojačava tek i uzrokuje pretilost (55). Novo nastala mutacija gena za neurotropični tirozin kinazu receptor (engl. neurotropic tyrosine kinase receptor type 2-NTRK2) dovodi do rane pretilosti i usporenog psihomotornog razvoja. Uzrok je oštećenje hipotalamičkih signalnih procesa (56).

PRIMARNA, POLIGENSKA PRETILOST

Sudionici smo epidemije pretilosti i njenog utjecaja na globalnu promjenu ljudskog fenotipa. Čimbenici okoliša, pojačan unos hrane i smanjenje tjelesne aktivnosti dovode do najučestalijeg oblika, primarne debljine. Genetski pristup istraživanju primarne pretilosti temelji se na učestalosti pojedinačnih nukleotidnih polimorfizama (eng. single nucleotide polymorphism-SNP) ili ponavljajućih mikrosatelita koji su smješteni unutar ili u blizini tzv. gena kandidata.

Obiteljske i populacijske studije pokušavaju odrediti povezanost alela i debljine (57). U tu svrhu je već napravljena banka podataka o DNK pretilih u različitim populacijama svijeta. U europskim i američkim studijama je ekstremno pretilim osobama uzeta krv, u tzv. "Quibec family study" je nasumce uzeta krv

pripadnicima populacije, pohranjena je DNK ispitanika iz različitih etničkih grupa (Pima indijanci, meksički Amerikanci, afrički Amerikanci, Amiši). Rezultati se iznose godišnje u časopisu "Obesity Research".

Posljednja izvješća skupine za izradu genske mape pretilih (Human Obesity Gene Map) opisuje više od 240 gena s utjecajem na tjelesnu masu i nastanak pretilosti. Ti geni uključeni su u različite biološke funkcije kao regulacija unosa hrane, potrošnja energije, metabolizam glukoze i masti, razvoj masnog tkiva (58). U tablici 1. izneseni su neki sveobuhvatno istraženi geni. Zanimljivo da geni s ulogom u nastanku monogeničkih oblika debljine nemaju prevladavajuću ulogu u razvoju primarne, poligeničke debljine.

PRETRAŽIVANJE GENOMA

Sistematsko pretraživanje genoma omogućuje pronalaženje novih gena koji donose primljivost nastanku pretilosti. Koriste se polimorfni biljezi s ciljem uočavanja učestalijeg ponavljanja alela. Korištenjem molekularnih metoda novo identificirani geni će biti pozicionirani i moguće klonirani. Globalna slika kromosomskih regija povezanih s pretilosti ukazuje na složenost multifaktorijskih bolesti. Regije odnosno geni povezani su s različitim fenotipskim čimbenicima pretilosti (distribucija masnog tkiva, učestalost metaboličkog sindroma, potrošak energije, unos energije, promjenjivost tjelesne mase, nivo leptina i inzulina) (58, 59). Neki genski lokusi imaju veću specifičnost za razvoj debljine u dječjoj dobi (59, 60).

METODOLOŠKI CILJEVI

Jedna od najvećih prepreka u napretku je ponavljanje rezultata povezanosti genskih biljega i pretilosti. Do danas, 20 od opisanih 244 gena bilo je povezano s pretilošću u najmanje 5 studija (58). Metode određivanja povezanosti (engl. linkage analysis) i određivanja udruženosti (engl. association analysis), obavljane u različitim populacijama donose niz statističkih problema: nedostatak statističke snage uzorka za dokaz slabog/umjerenog utjecaja pojedinih gena, naglašavanje nevažnih/uzgrednih rezultata.

Statistički uobičajeni testovi (permutacijska analiza, Bonferroni, Hochberg) nisu donijeli iste rezultate. Domišljati višestupanjski postupak po Herbertu bez sumnje predstavlja korist za buduće studije određivanja povezanosti i udruženosti (61).

Složenost ljudskog genoma, različitost genetskog nasljeđa, različite genetske kombinacije koje su pod utjecajem različitih epigenetskih čimbenika (uključujući i period in utero) koji se razlikuju u populacijama kompliciraju rezultate genetskih studija. Zaista nije jednostavno procijeniti ulogu i utjecaj jedva primjetnih okolišnih čimbenika u nastanku pretilosti.

MEUDJELOVANJE IZMEĐU POJEDINIH GENA I IZMEĐU GENA I OKOLIŠA

U razvoju primarne pretilosti naglašava se temeljna uloga međudjelovanja gen-gen (G-G) i gen-okoliš (G-O). Genetski biljezi pridonose promjeni tjelesne mase i sastava, spontano tijekom života ili tijekom provođenja intervencijskih zahvata (dijeta s malo i vrlo malo kalorija, mršavljenje radi kirurškog zahvata, povratak na indeks tjelesne mase nakon djeteta). Zajednički učinak tzv. gena za SNPs beta 3 adrenalne receptore i UC-Psl (engl. uncoupling proteins) izgleda pojačava porast tjelesne mase u debelih osoba tijekom života (61). Promjene unosa sastojaka namirnica mogu uskladiti utjecaj SNPs na krupnost/pozamašnost tijela - unutar PPARgama gena jedna mutacija povezana je s nižim ITM kad se unosi hrana s nezasićenim masnim kiselinama, dok je povezana s višim ITM kada je nizak odnos između nezasićenih/zasićenih masnih kiselina (62).

Međudjelovanje između tjelesne aktivnosti i genotipa je pokazano na različitosti gena beta2 adrenergičkih receptora. Tzv. glutaminska alelna varijanta je povezana s debljinom ali samo kod tjelesno slabo aktivnih osoba. Učestala varijanta tzv. UCP3 gena smanjuje utjecaj tjelesne aktivnosti na krupnost u morbidno pretilih (63). NUGENOB (Nutrient-Gene Interactions in Human Obesity) i DIOGENES (Diet, Obesity and Genes) studije pokušavaju procijeniti utjecaj mnogostrukih okolišnih čimbenika i potvrditi gene koji na poticaje iz okoliša uzrokuju debljanje i/ili promjenjivost tjelesne mase na dijetne režime (64, 65). Najnovije studije pokazuju da 42 izdvojena polimorfizma u 11 gena imaju ograničenu ulogu u mršavljenju tijekom različitih dijeta. Date su preporuke za studije vezane za potvrdu G-G i G-O međudjelovanja, za veličinu uzorka, ponavljanje testiranja i ponavljanje pozitivnih rezultata.

ZAKLJUČAK

Postupno razjašnjavanje složenog procesa ravnoteže energije otkrilo je mehanizme koji su se vremenom razvili prvenstveno u svrhu održavanja tjelesne mase. Utjecaj gena koji uzrokuju mono-

gensku pretilost nije dovoljan da izazove fenotip primarne, poligenske debljine. Uvidom u zamršenu mrežu nastanka i održavanja pretilosti, važno je izdvojiti da genetske studije dovode do stvaranja širokog niza primljivih genskih biljega čija je uloga promjenjiva. Temeljem objavljenih rezultata studija napravljena je tablica primljivih gena/alela (Tablica 2.). Zduženo djelovanje pojedinačnih SNPs koji su izloženi djelovanju određenih okolišnih, poticajnih čimbenika donosi više rizik nego uzrok nastanka debljine. U budućnosti će postupci sprječavanja i liječenja pretilosti zahtijevati osobno prilagođeni medicinski program i prehranu.

PRAKTIČNE POJEDINOSTI

- tzv. monogenska pretilost je rijetka
 - pretilost nastala u ranoj životnoj dobi je uzrokovana utjecajem glavnih gena koji kontroliraju energetsku ravnotežu
 - kliničke i biološke studije u pretilih u ranom razdoblju života ukazuju na poremećaj u putu leptin - melanokortin
 - rijetki pretili s nedostatkom leptina mogu se liječiti nadoknadom leptina
 - čak i sveobuhvatne kliničke analize/pregledi ne mogu lako ustanoviti debljinu nastalu radi čestih MC4R mutacija
 - sistematsko genetsko pročešljavanje populacije je nepotrebno
- tzv. poligenska primarna pretilost je česta
 - pretilost nastala u životnoj dobi poslije 5 godine prvenstveno je rezultat djelovanja okolišnih čimbenika u međudjelovanju s više gena slabog/umjerenog učinka
 - djelovanje gena slabog/umjerenog učinka donosi više rizik nego uzrok pretilosti

Tablica 2.

Geni koji su učestalo povezani s pretilošću (58)

Table 2

Genes frequently associated with obesity phenotypes in humans (58)

Geni (skraćena) Genes (Code)	Lokus Locus	Funkcijsko genetski oblik Functional genetic variant
UNOS HRANE / FOOD INTAKE		
Leptin (LEP) Leptin (LEP)	7q31	Oblik povezan s razinom leptina u serumu Variants associate with leptin serum levels
Leptin-Receptor (LEPR) Leptin-Receptor (LEPR)	1p31	Ne No
Agouti-pridruženi peptid (AGRP) Agouti-related peptide (AGRP)	16q22	Promjenjena aktivnost promotora Modified promoter activity
5-Hidroksitriptamin (serotonin) receptor 2C (HT2C) 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C (HT2C)	Xq24	Smanjena aktivnost transkripcije Diminished transcriptional activity
ENERGETSKI METABOLIZAM / ENERGY METABOLISM		
Uncoupling protein 1 (UCP1) Uncoupling protein 1 (UCP1)	4q28-q31	Ne No
Uncoupling protein 2 (UCP2) Uncoupling protein 1 (UCP1)	11q13	Promjena u UCP2 mRNA Change in UCP2 mRNA
Uncoupling protein 3 (UCP3) Uncoupling protein 1 (UCP1)	11q13	Ne No
β 3-adrenergički receptor (B3-AR) β 3-adrenergic receptor (B3-AR)	9p12	Smanjena aktivnost receptora Decreased receptor activity
Gen za G protein- β 3 podjedinica (GNB3) G protein β 3 subunit gene (GNB3)	12p13.3	Promjenjena pobuda G-proteina Modified G-protein activation
METABOLIZAM MASNE STANICE / ADIPOSE TISSUE METABOLISM		
Adiponektin (ACDC) Adiponektin (ACDC)	3q27	Oblik povezan s razinom adiponektina u serumu Variants associate with adiponectin serum levels
Receptor γ za pobuđivač proliferacije peroksizoma (PPAR γ) Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)	3p25	Promjenjena aktivnost transkripcije Modified transcriptional activity
Čimbenik tumorske nekroze α (TNF α) Tumour necrosis factor α (TNF α)	6p21.3	Promjenjena aktivnost transkripcije Modified transcriptional activity
β 2-adrenergički receptor (β 2-AR) β 2-adrenergic receptor (β 2-AR)	5q31-q32	Smanjena aktivnost receptora Decreased receptor activity
Interleukin 6 (IL6) Interleukin 6 (IL6)	7p21	Promjenjena aktivnost transkripcije Modified transcriptional activity
Lipaza hormon-osjetljiv (LIPE) Lipase hormone-sensitive (LIPE)	19q13.2	Smanjena lipoliza adipocita Decreased adipocyte lipolysis
Glukokortikoidni receptor (NCR3C1) Glucocorticoid receptor (NCR3C1)	5q31	Različiti odgovor na glukokortikoide Differential response to glucocorticoids
METABOLIZAM GLUKOZE I MASTI / LIPID AND GLUCOSE METABOLISM		
Inzulin (INS) Insulin (INS)	11p15.5	Da Yes
LDL receptor (LDLR) LDL receptor (LDLR)	19p13	Ne No
D2 vitamin receptor (VDR) D2 vitamin receptor (VDR)	12q13.11	Ne No

ISTRAŽIVAČKI CILJEVI

- istražiti ulogu gena u patofiziologiji sindromske pretilosti
- težiti u potrazi za genima uključenim u kodiranje proteina koji djeluju prije i poslije MC4R receptora radi definiranja novih oblika monogenske pretilosti
- precizno odrediti nivo na kojem pojedini geni djeluju na kompleksni nastanak pretilosti te odrediti važnost okolišnih čimbenika
- nužno je izdvojiti gene s prevladavajućim utjecajem na nastanak fenotipa pretilosti, kao i one koji na utjecaj okoliša djeluju kao primljivi geni

LITERATURA

1. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. *Lancet* 2004; 364: 257-62.
2. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet* 2005; 365: 36-42.
3. Mutch DM, Clement K. Genetics of human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 647-64.
4. Kiess W, Galler A, Reich A et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obes Rev* 2001; 2: 29-36.
5. Sorensen TI. The genetics of obesity. *Metabolism* 1995; 44 (Suppl 3): 4-6.
6. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404: 644-51.
7. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997; 27: 325-51.
8. Bouchard C. Obesity in adulthood - The importance of childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 926-7.
9. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ et al. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med* 1993; 22: 167-77.
10. Sorensen TIA, Holst C, Stunkard AJ. Childhood body mass index - genetic and familial environmental influences assessed in a longitudinal adoption study. *Int J Obes* 1992; 16: 705-14.
11. Comuzzie AG. The emerging pattern of the genetic contribution to human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 611-21.
12. Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 359-74.
13. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 909-30.
14. Chung WK, Leibel RL. Molecular physiology of syndromic obesities in humans. *Trends Endocrinol and Metab* 2005; 16: 267-71.
15. OMIM database. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/Query.fcgi?db=OMIM>.
16. Horsthemke B, Buiting K. Imprinting defects on human chromosome 15. *Cytogenet Genome Res* 2006; 113: 292-9.
17. Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 12-20.
18. O'Rahilly S. Leptin: defining its role in humans by the clinical study of genetic disorders. *Nutr Rev* 2002; 60: 20-9, 68-84, 85-7.
19. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 174-8.
20. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath T, Kabra PS. Interacting appetite regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999; 20: 68-100.
21. Coll AP, Farooqi IS, Challis BG, Yeo GS, O'Rahilly S. Proopiomelanocortin and energy balance: insights from human and murine genetics. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2557-62.
22. Schwartz MW, Woods SC, Seeley RJ et al. Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain. *Diabetes* 2003; 52: 232-8.
23. Fan Y, Esmail MA, Ansley SJ et al. Mutations in a member of the Ras superfamily of small GTP-binding proteins causes Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 989-93.
24. Stoetzel C, Laurier V, Davis EE et al. BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. *Nat Genet* 2006; 38: 521-4.
25. Katsanis N, Ansley SY, Badano JL et al. Tri-allelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science* 2001; 293: 2256-9.
26. Katsanis N. The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 65-71.
27. Myktyyn KND, Nishimura DY, Searby CC et al. Identification of the gene (BBS1) most commonly involved in Bardet-Biedl syndrome, a complex human obesity syndrome. *Nat Genet* 2002; 31: 435-8.
28. Katsanis N, Beales PL, Woods MO et al. Mutations in MKKS cause obesity, retinal dystrophy and renal malformations associated with Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet* 2000; 26: 67-70.
29. Badano JL, Ansley SJ, Leitch CC, Lewis RA, Lupski JR, Katsanis N. Identification of a novel Bardet-Biedl syndrome protein, BBS7, that shares structural features with BBS1 and BBS2. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 650-8.
30. Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2003; 425: 628-33.
31. Weinstein LS, Chen M, Liu J. Gs (alpha) mutations and imprinting defects in human disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 968: 173-97.
32. Weinstein LS, Yu S, Liu J. Analysis of genomic imprinting of Gs alpha gene. *Methods Enzymol* 2002; 344: 369-83.
33. Lower KM, Turner G, Kerr BA et al. Mutations in PHF6 are associated with Borjeson-Forsman-Lehmann syndrome. *Nat Genet* 2002; 32: 661-5.
34. Russell-Eggitt IM, Clayton PT, Coffey R, Kriss A, Taylor DS, Taylor YF. Alstrom syndrome. Report of 22 cases and literature review. *Ophthalmology* 1998; 105: 1274-80.
35. Michaud JL, Heon E, Guilbert F et al. Natural history of Alstrom syndrome in early childhood: onset with dilated cardiomyopathy. *J Pediatr* 1996; 128: 225-9.
36. Collin GB, Marshall JD, Ikeda A et al. Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alstrom syndrome. *Nat Genet* 2002; 31: 74-8.
37. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-8.
38. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998; 18: 213-5.
39. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110: 1093-103.
40. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater

- central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3686-95.
41. Licinio J, Caglayan S, Ozata M et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4531-6.
42. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-84.
43. Strosberg AD, Issad T. The involvement of leptin in humans revealed by mutations in leptin and leptin receptor genes. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 227-30.
44. Clement K, Vaisse C, Lahlou N et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction, *Nature* 1998; 392: 398-401.
45. Krude H, Biebermann H, Schnabel D et al. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4633-40.
46. Lee YS, Challis BG, Thompson DA et al. A POMC variant implicates beta-melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance. *Cell Metab* 2006; 3: 135-40.
47. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997; 16: 303-6.
48. Jackson RS, Creemers JW, Farooqi IS et al. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proproteinchromogranin 1 deficiency. *J Clin Invest* 2003; 112: 1550-60.
49. Biebermann H, Castaneda TR, van Landeghem F et al. A role for beta-melanocyte-stimulating hormone in human body-weight regulation. *Cell Metab* 2006; 3: 141-60.
50. Govaerts C, Srinivasan S, Shapiro A et al. Obesity-associated mutations in the melanocortin 4 receptor provide novel insights into its function. *Peptides* 2005; 26: 1909-19.
51. Branson R, Potoczna N, Kral JG et al. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003; 348: 1096-103.
52. Lubrano-Berthelier C, Dubern B, Lacorte JM. Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship and lack of association with binge eating. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1811-8.
53. Hinney A, Bettecken T, Tarnow P et al. Prevalence, spectrum and functional characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in a representative population-based sample and obese adults from Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1761-9.
54. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000; 106: 253-62.
55. Kublaoui BM, Holder JL, Gemelli T, Zinn AR. Sim1 haploinsufficiency impairs melanocortin-mediated anorexia and activation of paraventricular nucleus neurons. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 2483-92.
56. Gray J, Yeo G, Hung C et al. Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity. *Int J Obes* 2007; 31: 359-64.
57. Hebebrand J, Friedel S, Schauble N, Geller F, Hinney A. Perspectives: molecular genetic research in human obesity. *Obes Rev* 2003; 4: 139-46.
58. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 2006; 14: 529-644.
59. Meyre D, Bouatia-Naji N, Tounian A et al. Variants of ENPP1 are associated with childhood and adult obesity and increase the risk of glucose intolerance and type 2 diabetes. *Nat Genet* 2005; 37: 863-7.
60. Saar K, Geller F, Ruschendorf F et al. Genome scan for childhood and adolescent obesity in German families. *Pediatrics* 2003; 111: 321-7.
61. Herbert A, Gerry NP, McQueen M et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 2006; 312: 279-83.
62. Lindi V, Sivenius K, Niskanen L, Laakso M, Lusitupa MI. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene on long-term weight change in Finnish non-diabetic subjects. *Diabetologia* 2001; 44: 925-6.
63. Otabe S, Clement K, Dina C et al. A genetic variation in the 5' flanking region of the UCP3 gene is associated with body mass index in humans in interaction with physical activity. *Diabetologia* 2000; 43: 245-9.
64. NUGENOB. www.nugenob.com.
65. DIOGENES. www.diogenes-eu.org.

Summary

GENETIC FACTORS IN DEVELOPING OF OBESITY

V. Škrabić

The current state of knowledge in the field of the genetics of human obesity is widening every day. Genetic factors are involved in the regulation of body weight and in determining individual responses to environmental factors such as diet and exercise. The molecular approach has proved to be powerful in defining new syndromes associated with obesity. The pivotal role of leptin and melanocortin pathways has been recognized, but only in rare cases of obesity. In the more common form of obesity a multitude of genetic markers regulate an individual's susceptibility to weight gain in permissive environment. The effects are often uncertain and the results not always confirmed. Explaining interaction of these genetic markers and defining associated risks will be a real challenge. It is now necessary to integrate data of various origins (genotype, expression, environment). For individuals for highest risk of the complications of severe obesity, such findings provide a starting point for providing more rational mechanism-based therapies, as has successfully been achieved for one disorder, congenital leptin deficiency.

Descriptors: OBESITY, GENETIC MARKERS, SUSCEPTIBILITY, COMPLEXITY, LEPTIN, MELANOCORTIN