

Leptin: Fettvevets hormon

Dagfinn Aarskog¹ og Robert Bjerknes

Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland sykehus, 5021 Bergen

En rekke undersøkelser viser at overvekt og fedme er et økende problem både hos barn, tenåringer og unge voksne (1-3). Det er velkjent at en del overvektige barn fortsetter med å være overvektige som voksne, og at disse tenderer til å være voksne med problemfedme (4). Dårlig prognose med risiko for vedvarende fedme har særlig vært knyttet til overvekt i de par tre første leveår, eller betydelig overvekt ved inngangen til puberteten, spesielt hos piker (5-7). Til nå har vi manglet mulighet til å definere hvilke barn med tidlig overvekt som er særlig utsatt for å få problemfedme som voksne. Tyve år tilbake ble det lansert en hypotese om at fedme i de første leveår førte til fettcelle hyperplasi som var særlig uheldig for prognosen, men det har etterhvert kommet frem at dette slett ikke alltid holder stikk. Et arbeid publisert i *New Engl J Med* i 1997 (8) har tiltrukket adskillig oppmerksomhet fordi det har kastet nytt lys over denne problemstilling. I denne undersøkelsen ble fedme både hos barna og foreldrene tatt i betraktning ved prediksjonen av fedme i voksen alder. Det ble da funnet at overvekt og fedme hos barn under 3 år innebar liten risiko for vedvarende fedme dersom ikke foreldrene var overvektige. Dersom en av foreldrene var overvektig, og spesielt dersom det gjaldt begge, var det derimot en betydelig risiko for persisterende overvekt og fedme hos barnet. Denne sammenheng mellom fedme hos foreldre og økt risiko for fedme hos barna i voksen alder var tilstede ved overvekt hos barna frem til 10-års alder.

¹Korrespondanse til:
Professor Dagfinn Aarskog
Barneklubben
Haukeland Sykehus
5021 Bergen
Telefon: 55 97 52 50
Telefax: 55 97 51 47

Denne undersøkelsen og en rekke studier av mono- og dizygote tvillinger oppvokst sammen, monozygote tvillinger oppvokst adskilt og av adopterte barn og deres biologiske- og adoptivforeldre peker i retning av at genetiske forhold spiller en stor rolle for utvikling av fedme. Enkelte anslag har gått ut på at genetiske faktorer kan tilskrives 80 prosent av variabiliteten i mengden av kroppsfett. Man regner med at mange forskjellige gener er medvirkende til en familiær disposisjon for fedme, og dyrekperimentelle studier antyder at så mye som 20 eller flere forskjellige gener kan være involvert (9).

Leptin hos ob/ob mus

Kloningen av ob-genet hos ob/ob mus (ob = obesity) og identifikasjonen av genproduktet leptin i 1994 åpnet for en intens utforskning av dette peptidet som består av 167 aminosyrer (10-13). Selve navnet leptin er utledet fra det greske leptos som betyr tynn. Det humane leptin genet er lokalisert til kromosom 7 q 13 (Tabell 1). Det består av 3 exoner og mer enn

Tabell 1. ob-genet og leptin

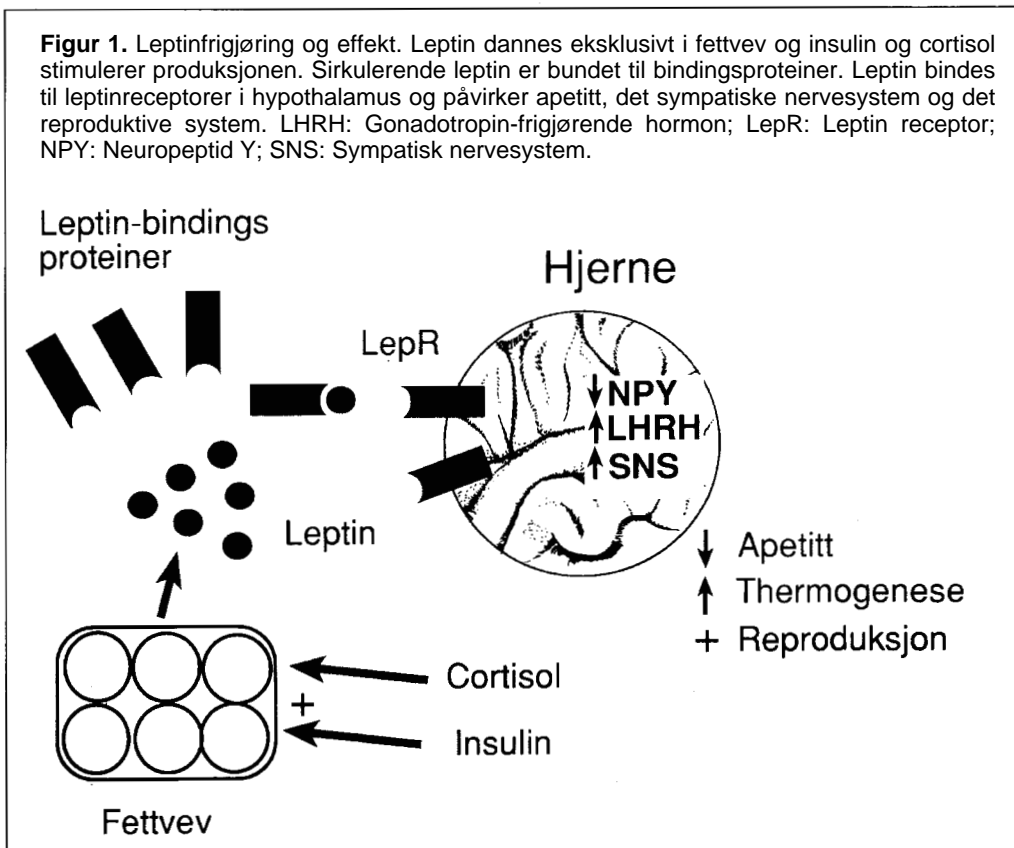
ob = obesity	Leptin (leptos = tynn)
ob-genet lokalisert til kromosom 7q13	Genprodukt av ob-genet
3 exoner	Peptid med 167 aminosyrer
> 15.000 basepar	Produseres i fettceller
	Leptin øker ved adipositas
	Serumnivået av leptin er positivt korrelert til BMI
	Insulin og glukokortikoider stimulerer produksjon av leptin

15.000 basepar. Ob/ob musen som er homozygot for en mutasjon i ob-genet mangler leptin, utvikler sterk fedme etter fødselen og er ellers karakterisert ved hyperfagi, hyperglykemi, hyperinsulinemi og insulinresistens, hypothermi og infertilitet. Leptin produseres utelukkende i fettcellene både hos dyr og mennesker, og dette har gitt opphav til at leptin blir referert til som fettvevets hormon. Analogt med andre hormoner frigjøres leptin til blodstrømmen og transporteres til målorganet som i første rekke er hypothalamus, hvor det bindes til spesifikke leptin receptorer. Leptin receptoren hører til i cytokin receptorfamilien som bl.a. inkluderer reseptorene for interleukin - 2, interferon og veksthormon. Genet for receptoren er også klonet med utgangspunkt i db/db musen (db=diabetes) som er homozygot for en mutasjon i db-genet som fører til defekt leptin receptor, fedme og diabetes. Til forskjell fra ob/ob musen som har leptinmangel, er db/db musen leptin resistent, og dette resulterer i høy konsentra-

sjon av sirkulerende leptin. I blodet er leptin bundet til minst to forskjellige bindingsproteiner hvorav det ene representerer den ekstracellulære del av leptin receptoren. Figur 1 gir en skjematisk oversikt over produksjon, transport og effekten av leptin hos ob/ob mus.

Systemisk eller intracerebroventrikulær tilførsel av leptin til ob/ob mus reduserer appetitt og inntak av føde og etterhvert kroppsfett, reduserer serum glukose og insulin og øker aktiviteten av det sympatiske nervesystem og termogenesen. Hos db/db musen som mangler leptin receptor, uteblir disse effekter etter leptintilførsel. Glukokortikoider og insulin stimulerer leptin produksjonen i fettcellene.

Neuropeptid Y som produseres i hypothalamus, virker som en potent sentral stimulator av appetitten. Insulin og glukokortikoider øker ekspresjonen av neuropeptid Y mRNA, mens leptin har motsatt effekt. Det er en vanlig oppfatning at hypothalamus er det primære målorgan for leptin, og at den appetitt nedsettende



effekt er mediert ved en suppresjon av neuropeptid Y produksjonen.

Som nevnt er ob/ob mus infertile, og det er vist at leptin tilførsel kan reaktivere den reproduktive funksjonen (13). Det er mulig at også denne effekten er mediert av neuropeptid Y ved en aktivering av hypothalamus - hypofyse-gonadeaksen. Denne kobling mellom fett depoter, leptin og reproduksjon, gir et nytt perspektiv til den nesten 25 år gamle hypotesen til Frisch og McArthur om at menarche inntreder når fettdepotene når en viss terskelverdi (14). Det kan derfor være at leptin er en av de hormonelle faktorer som gir signaler til hjernen når "kroppen" er rede for seksuell modning.

Leptin i klinisk medisin

Graden av overvekt og adipositas kan angis på mange måter (1). Hos barn er det fortsatt mest praktisk å bruke percentilskjema der vekten blir relatert til kroppshøyde. Hos voksne har parameteret body mass index (BMI) vunnet stadig større innpass. BMI regnes ut ved å dele vekten på kvadratet av høyden (vekt/høyden²). De aller fleste kliniske studier av leptin er utført på voksne og da slik at serumkonsentrasjonen av leptin er relatert til BMI. The International Obesity Task Force har foreslått følgende klassifikasjon av verdiene for BMI: undervekt < 18,5; normal variasjon 18,5 til 24,9; overvekt 25,0 til 29,9; adipositas grad I 30,0 til 34,9, adipositas grad II 35,0 til 39,9 og adipositas grad III 40,0 eller høyere. BMI kan også brukes i barnealderen, men da er det viktig å være oppmerksom på at BMI varierer med alder. Vi har tidligere publisert percentilkurver for BMI for gutter og piker fra 1 til 19 år i *Pediatrik Endokrinologi* (15).

Studier både i dyreeksperimenter og hos mennesket har vist at der er en nøye sammenheng mellom serumkonsentrasjonen av leptin og mengden av kroppsfett, men ikke det vice-rale fett. Leptin konsentrasjonen er høyere hos piker og kvinner enn hos gutter og menn og denne kjønnsforskjellen er tilstede alt i navlestrengsblod. Både hos gutter og piker øker leptin nivået i serum i prepuberteten, og hos gutter når det høyeste leptin nivå tidlig i puberteten, mens det hos jentene er økende gjennom hele puberteten (16). I en nylig undersøkelse av pubertale jenter ble det funnet at en økning

av serum leptin konsentrasjon opp til 12.2 ng/ml var assosiert med lavere alder ved menarche (17). Forholdet var slik at en økning i kroppsfett på 1 kg fremskyndet menarche alderen med ca. 1 måned. Sammenhengen mellom fedme og tidlig menarche er i overensstemmelse med gamle kliniske observasjoner (1), og disse nye undersøkelsene underbygger Frich og McArthurs hypotese om en viss terskelverdi for kroppsfett må nås før menarche. Hos begge kjønn er det påvist diurne variasjoner i serum leptin konsentrasjonen.

Leptin nivået er høyest ved midnatt og tidlig om morgenen og lavest midt på dagen og ettermiddagen (11). Forskjellen mellom høyeste og laveste nivå er større ved adipositas enn hos magre. Den nokturne økning i leptin sekresjonen ligner på det som er funnet for prolaktin og thyreoidea stimulerende hormon og kommer før tilsvarende økning av cortisol og veksthormon. En rekke undersøkelser viser at det basale serumnivå av leptin er betydelig forhøyet hos både barn og voksne med adipositas, og at det er en korelasjon mellom mengde kroppsfett og leptinkonsentrasjonen selvom det er individuelle variasjoner (11, 12, 18). Andelen av sirkulerende leptin bundet til protein er høyere hos magre enn fete slik at når total leptin er fire ganger høyere hos fete enn magre er den frie fraksjonen kanskje fem ganger høyere (11). Etersom bare den frie fraksjon regnes som biologisk aktiv, skulle dette indikere at leptin har en mindre hemmende effekt på appetitt hos magre individer. Omvendt er det høye nivå av fritt leptin ved fedme oppfattet som et uttrykk for at der kan foreligge en relativ leptin resistens hos fete individer slik at leptin ikke har samme appetitt-dempende effekt som hos magre. Ved faste og ved vekttap hos overvektige synker serum leptinkonsentrasjonen markert (19).

Ved oppdagelsen av leptinet var det mange som hadde forventninger til at leptinmangel kunne være årsak til adipositas hos endel pasienter, og slik sett kunne representere det humane motstykke til ob/ob musen. Etter måling av serum leptin i relativt store grupper av både voksne og barn med varierende grad av adipositas, kan det konkluderes med at leptin konsentrasjonen vanligvis er forhøyet ved adipositas med en positiv korrelasjon til BMI, og at leptin mangel er en stor sjeldenhet.

Leptin mangel syndrom

Til nå er leptinmangel som følge av mutasjon i leptin genet bare rapportert i 2 familier. Den første rapporten kom i 1997 og beskrev to søskenbarn fra en inngiftet pakistansk familie (20). Begge barna, en gutt og en pike, hadde normal fødselsvekt og lengde, men viste kraftig vektøkning fra tidlig spedbarnsalder. Begge hadde svær hyperfagi og var konstant sultne. Den eldste som var en pike, var ved 8 års alder 137 cm (75 percentilen) mens vekten var 86 kg (46 kg over 97,5 percentilen). Søskenbarnet som var en gutt, var ved 2 års alder 89 cm (75 percentilen) og veide 29 kg (15 kg over 97,5 percentilen). Begge hadde problemer med å gå på grunn av ekstrem fedme. Begge barna hadde serum leptin konsentrasjon ved nedre deteksjonsgrense for målemetoden. DNA analyse av leptingenet viste homozygot delesjon av et guanin nukleotid svarende til codon 133 - som predikerte et stop codon og et trunkert leptin.

Den neste familien som var av tyrkisk opprinnelse ble rapportert i 1998 (21). Også i denne familien forelå konsanguinitet, og det var 3 affiserte familiemedlemmer i alderen 6, 22 og 34 år. De var alle homozygote for en cytosin til thymidin substitusjon svarende til codon 105 i leptin genet. Alle hadde svært lavt serum leptin nivå til tross for markert adipositas. Hos de to voksne var BMI på henholdsvis 46,9 og 55,8, hvilket er betydelig over grensen for adipositas grad III. Den 6 års gamle piken hadde BMI på 32,5 som er uttrykk for en enorm adipositas når det sammenlignes med at 50 percentilen for alderen er en BMI på ca. 15,1 og 97,5 percentilen ca. 17,7. Begge de to voksne pasientene viste tegn på sentral hypogonadisme. Den 22 år gamle mannen hadde sparsom pubesbehandling, liten penis og små testikler og bilateral gynekomasti. Basalnivået av serum testosteron var lavt, men viste adekvat stigning etter HCG stimulasjonstest, og der var også normal stigning av FSH og LH etter LH-RH test. Den 34 år gamle kvinnen hadde primær amenorrhoea. Disse fenotypiske manifestasjoner tyder på at leptingenet kan ha en rolle også i den humane reproduktive funksjon slik som det er vist hos ob/ob musen.

I den tyrkiske familien hadde alle de tre affiserte forhøyet konsentrasjon av insulin i serum og en var hyperglykemisk. I den pakistanske familien hadde den ene av de to affiserte

hyperinsulinemi. Disse funn kan tyde på at leptin mangel kan føre til en relativ insulin resistens i samsvar med det som er observert hos ob/ob mus.

I motsetning til ob/ob musen har imidlertid ingen av de hittil rapporterte pasienter med leptin mangel vist markert økt serumkortisol konsentrasjon. Dette kan kanskje forklare forskjellen i vekst, idet ob/ob musen karakteristisk er kortvokst, mens pasienter med leptin mangel som til nå har vært vurdert med tanke på vekst, har hatt relativ stor legemshøyde slik det er vanlig ved alimentær adipositas (1).

Alt nå synes det å avtegne seg et klinisk bilde av et autosomalt recessivt leptin mangel syndrom. Syndromet vil hos barn gi seg til kjenne ved markert hyperfagi og tidlig utvikling av ekstrem adipositas. Serumkonsentrasjonen av leptin vil være lav og spesielt sett i sammenheng med svær adipositas. I forløpet kan det utvikle seg hyperinsulinemi og kan hende hyperglykemi. Pubertetsutviklingen vil være forsinket med tegn til hypothalamisk hypogonadisme.

Den logiske behandlingen vil være tilførsel av leptin når dette blir tilgjengelig. Leptin mangel syndromet vil være sjeldent og neppe gi grunnlag for kommersielt tilgjengelig rekombinant leptin. Imidlertid viser det seg at serum leptin synker ved kalori restriksjon og vektreduksjon hos pasienter med vanlig adipositas (19, 22). Dette kan kanskje være en av forklaringene på hvorfor det er så vanskelig å bevare vektreduksjonen etter slanking, fordi redusert serumleptin kan resultere i økt appetitt og kanskje også nedsatt energiforbruk. Det kan derfor være at rekombinant leptin kan få en langt bredere anvendelse som et hjelpemiddel til å bevare et vektapp etter slanking.

Leptin resistens syndrom

Det er nylig funnet en familie hvor tre søstre hadde meget uttalt adipositas og der molekylærbiologisk utredning viste at pasientene hadde en mutasjon i genet for leptin receptor (K. Clement, personlig meddelelse, 1998). Mutasjonen resulterte i en kort, trunkert form av receptor som ikke var i stand til signaloverføring. Hos de affiserte individene var det svært høye verdier av sirkulerende leptin, forenlig med leptin resistens. Pasientene hadde i tillegg til svær adipositas sentral hypogonadisme.