

Obezite Genetiği

Genetics of Obesity: Medical Education

Dr. Belgin SÜSLEYİCİ DUMAN,^a
Dr. Figen Esin KAYHAN,^a
Dr. Cenk SESAL^a

^aBiyoloji Bölümü,
Marmara Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 11.06.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 16.01.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Nüzhet Cenk SESAL
Marmara Üniversitesi Fen Edebiyat
Fakültesi Biyoloji Bölümü, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
csesal@yahoo.com

ÖZET Gelişmiş ülkelerde görülen en önemli sağlık problemlerinden biri olan obezite, ekonomik açıdan önemli ölçüde maddi yük getiren, yaşam ve iş kalitesini etkileyen toplumsal bir sorundur. Son yıllarda tüm dünyada yaygın olarak görülen obezite, çevresel ve genetik faktörler tarafından etkilenen çok faktörlü bir hastalıktır. Obezitede yağ dokusu artışına bağlı olarak ciddi endokrin ve metabolik fonksiyon bozuklukları meydana gelmektedir. Obezite ile birlikte ortaya çıkan bu bozukluklar, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, koroner kalp hastalığı gibi obezite ile ilişkili hastalıklara yol açmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre tüm dünyada beden kitle indeksi (BKİ) 25 kg/m²'in üzerinde olan yetişkin 1 milyar, BKİ >30 kg/m² olan 300 milyon kişi bulunmaktadır. Son 30 yıl içerisinde obezite sıklığında görülen hızlı artış, hastalık etiolojisinde genetiğin rolünü ön plana çıkartmıştır. Genetik haritalama çalışmalarına dayanılarak, tek gen hastalığı olarak geçen obezite ile ilişkili olabilecek 11 ayrı gen üzerinde durulmaktadır. Çok genli obezitede ise lojistik regresyon analizi ile 22 adet aday gen belirlenmiştir. Günümüzde obeziteden sorumlu olabileceği tahmin edilen genlerin sorumlu/aday gen olup olmadığına dair bağlantı analizi/ilişkilendirme (assosiasyon) gibi doğrulama çalışmaları sürdürülmektedir. Son 20 yılda kaydedilen teknolojik gelişmelere rağmen obezite kişilerin karmaşık biyokimyasal süreçleri ve yağ dokusu fonksiyonunun düzenlenmesinde rol alan genetik altyapı ve çevresel etkileşim ilişkileri halen araştırılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Obezite; polimorfizm, genetik

ABSTRACT Obesity is among the major health problems in developed countries, which also influences life and work quality and brings a serious economical burden as a social issue. In the recent years, obesity has become widespread throughout the world and is a multifactorial disease which is influenced by environmental and genetic factors. In association with fat tissue increase in obesity serious endocrinological and metabolic dysfunctions are present. These dysfunctions arising together with obesity lead to obesity related disorders such as type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. According to the World Health Organization, the estimated number is a thousand million for adults who are overweight (body mass index >25 kg/m²) and 300 million of those are considered clinically obese (body mass index >30 kg/m²). According to the human obesity gene map, 11 genes are found to be responsible for monogenic obesity. In multigenic obesity 22 candidate genes have been detected with logistic regression analysis. Today, verification studies (linkage studies/association studies) are being performed to detect estimated genes to be responsible/candidate for obesity. Although technological progress has been achieved over the last 20 years, the genetic background and environmental interactions for fat tissue function regulation and perturbed biochemical pathways are still under investigation.

Key Words: Obesity; polymorphism, genetic

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(2):520-5

Obezite, sıklığı özellikle gelişmiş ülkelerde artmakta olan çok önemli bir halk sağlığı problemidir. Obezitede rol oynayan çok sayıda gen çevresel faktörler ile etkileşmektedir. Obezitenin mekanizması tam

bilinmemekle birlikte sosyal, kültürel, psikolojik, metabolik ve genetik faktörlerin önemli roller oynadığına dair kuvvetli deliller vardır.¹ Bu derlemede, obezite ve genetik konusu; tek genli obezite, çok genli obezite ve sendromik obezite ana başlıkları altında sunulmuştur.

TEK GENLİ OBEZİTE

Günümüz itibariyle tek gen mutasyonundan kaynaklanan yaklaşık 200 obezite olgusu bildirilmiş ve bu olgulardaki mutasyonlar 11 ayrı gen ile ilişkilendirilmiştir.^{2,3} Bu 200 olgudaki gen mutasyonlarının Mendel kurallarına uygun kalıtıldığı ve çok ciddi fenotipler ile korelasyon gösterdiği (çocuklukta ortaya çıkıp genellikle davranışsal, gelişimsel ve endokrin sistemine ait bozukluklar ile bir arada) bilinmektedir.⁴ Tek gen mutasyonları sonucu ortaya çıkan obezitenin, kendiliğinden oluşarak ileri derecede yağlanmaya yol açtığı bağlantı analizi çalışmaları ile ortaya konmuştur. Bağlantı analiz çalışmaları, hastalık için aday genlerin tespiti ve hastalık gen lokuslarının belirlenmesinde kullanılmaktadır.⁵

İnsan obezite gen haritası Rankinen ve ark.nın çalışmaları ile ortaya konmuştur.² Farklı etnik gruplardaki büyük çaplı bazı çalışmalarda obezite lokusları belirlenmiştir. Mevcut literatür incelendiğinde obezite ilişkili fenotiplerdeki değişikliklere aracılık eden birkaç temel gen bulunmaktadır. İlginç olan ise, bu genlerin anlamlı LOD skorları ile desteklenen bağlantı sinyallerine ek olarak, pek çoğunun obezite ilişkili fenotip için kuvvetli pozisyonel aday genler olmalarıdır. Saint Antonio aile kalp çalışmasına göre, obezite ilişkili fenotipleri etkileyen gen lokusu, 7.5'lük LOD skoru ile ikinci kromozomda yer alır ve serum leptin düzeylerinin belirlenmesinde rol oynar.⁶ Comuzzi ve ark., 10 aileden oluşan 459 bireyi kapsayan Meksika-Amerikalılarda yaptıkları çalışmada, ikinci kromozom üzerinde proopiomelanokortin (POMC) lokusuna yakın bir bölgenin, obezitedeki fenotipik farklılıkların oluşturulması ile ilişkili olabileceğini belirlemişlerdir.⁶

İlk genom tarama çalışması, yüksek obezite prevalansına sahip Arizona'daki Pima yerlilerinde yapılmıştır. Bu çalışmada LOD skorları 2-3.6 ara-

sında olan obezite lokusları 1., 3., 6., 11., 18. ve 20. kromozomlar üzerinde belirlenmiştir. Bu kromozom lokuslarından obezite ile en anlamlı ve kuvvetli ilişki kromozom 11q21-24'de 3.6'luk LOD skoru ile beden kitle indeksi (BKİ) için saptanmıştır.⁷ Hanson ve ark. 11q21-24'te beden yağı yüzdesi (LOD= 2.8) ve 24 saatlik enerji harcanmasını (LOD= 2.0) belirleyen genleri saptamıştır.⁷ Beden yağı yüzdesi 18q21 lokusundaki bir bölgeden, 24 saatlik enerji harcanması 1p31-p21 lokusundan kontrol edildiği düşünülmektedir.⁸ Son yıllardaki çalışmaların çoğunun Batı Avrupalı toplumlara ait olduğu dikkat çekmektedir. Bunlar arasında en büyük çaplı olan çalışma Kissebach ve ark. tarafından 507 aileye ait 2209 İngiliz'de yapılmıştır. Kissebach ve ark. 2.4-3.5 arasında değişen LOD skorları ile birlikte BKİ, bel çevresi ve açlık insülini gibi obezite ilişkili fenotipleri etkileyen lokusun 3q27'de bulunduğunu saptamışlardır.⁹ Ayrıca 5 gibi yüksek bir LOD skoru ile serum leptin düzeylerini etkileyen gen lokusunun 17. kromozomda yerleştiği aynı çalışma grubu tarafından saptanmıştır.⁹ Ellacott ve ark., obez fare modelleri (*ob/ob*, *db/db*, *şişman ve tubby fare*) kullanarak yaptıkları çalışmalarında, leptin, leptin reseptörü, karboksipeptidaz ve tubby genlerinin resesif mutasyonlarını bulmuşlardır.¹⁰ Tek genli obezite olgularında, herhangi bir obezite ilişkili fenotipe yol açan aday genler arasında leptin/melanokortin yolundaki genlerin, vücudun enerji dengesinin sağlanmasında kritik rol oynadığı belirlenmiştir.¹¹ Hipotalamik yolakta hipotalamus yüzey nöronlarında bulunan leptin reseptörleri (LEP R)'nin, LEP adipokin ile etkileşmesi sonucu aktive olmaktadır. Enerji dengelenmesi sırasında, POMC, kokain, anfetamin, melanokortin ilişkili transkript (CART) ve melanokortin sistemlerinin çalıştığı gösterilmiştir.^{12,13} POMC/CART nöronları, anorektik bir peptid olan alfa melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) sentezlerken, diğer bir grup nöron oreksijenik nöropeptid Y (NPY) ve agouti ilişkili protein (AGRP) sentezler, böylece melanokortin-3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin-4 reseptörleri (MC4R) inhibe edilir. POMC genindeki mutasyonların sadece çocuklukta obeziteye neden olduğu ve diğer hiçbir fenotipik anomaliye yol açmadığı gösterilmiştir.^{14,15}

Düzenli beslenme alışkanlığı olan kişilerde beyin türevi nörotropik faktör (BDNF) gen ekspresyonu-gen ifadesinin azaldığı bildirilmiştir.¹⁶ BDNF ve nörotropik tirozin kinaz reseptör 2 (TRKB/NTRK2)'nin melanokortin-4 reseptör sinyalleşmesinde aktif görev yaptıkları tespit edilmiştir.¹⁷ TRKB genine ait bir mutasyonun 8 yaşındaki bir erkek çocukta kompleks gelişim bozukluğuna ve obeziteye yol açtığı bildirilmiştir.¹⁸ Sık rastlanan otozomal dominant formdaki obezitenin MC4R mutasyonlarından kaynaklandığı iki ayrı çalışma grubu tarafından tespit edilmiştir.^{4,19} Günümüzde en sık rastlanan tek genli obezite formu MC4R ilişkili obezite olup, çocukluk ve erişkin obezitesinin %2-3'lük kısmına karşılık gelmektedir.^{3,20,21} Hinney ve ark. MC4R mutasyonlarını taşıyıp obez olmayan olguları rapor etmiş, böylece değişken fenotiplerin bulunabildiğini ortaya koymuştur.²⁰ MC4R genine ait fonksiyon kaybı mutasyonlarının, moleküler mekanizmalarının araştırılması sonucunda bu genin obeziteye yol açarken fonksiyonel anomali olarak; anormal membran MC4R proteini ve hücre içi taşınımında bozukluğa yol açtığı kanıtlanmıştır.²² Nadir görülen tek gen kalıtımı ile geçen obezite dışında, belirgin bir genetik etki ile birlikte gözlemlenen diğer obezite formlarının mevcut olup olmadığı halen araştırılmaktadır.

■ ÇOK GENLİ OBEZİTE

Gelişmiş ülkelerin çoğunda çevre koşulları, besin fazlalığı ve fiziksel aktivite azlığı nedenleriyle kilo kaybı yerini kilo kazanımına bırakmıştır. Toplumdaki her bir bireyde hangi şişmanlık genlerinin aktive olup hangi çevresel etkileşimlere maruz kalarak ne boyutta bir şişmanlığa yol açacağı ve hangi obezite ilişkili hastalıkla korelasyon göstereceği önde gelen çalışma grupları tarafından araştırılmaktadır.^{3,8,10,23}

Çok genli obeziteye ait çalışmalar ya tek nükleotid polimorfizm (SNP) analizleri ile ya da aday gen içinde/yakınında yer alan bazların tekrarları (mikrostalliteler ya da poli-CA) ile yapılmaktadır.^{23,24} Hasta-kontrol ve aile çalışmaları yapılarak hastalık için aday gen varyantının obezite fenotipleri ile ilişkileri tespit edilebilmektedir.²⁵ Obezite genleri çok geniş spektrumdaki biyolojik fonksi-

yonda yer aldığından (besin alımının düzenlenmesi, enerji harcanması, lipid ve şeker metabolizması) moleküler mekanizmaların tamamen aydınlatılması çok güç olmaktadır (Şekil 1). Obezite için bildirilen 244 adet aday gen içerisinde lojistik regresyon analiz çalışmaları ile sadece 22'si aday gen olarak saptanmıştır.^{2,23,26}

Glutamik asit dekarboksilaz (GAD2) enzimini kodlayan genin üç ayrı SNP'si morbid obezite ile ilişkilendirilmekte ve ektonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1 (ENPP1) ve solüt taşıyıcı ailesi 6 üye 14 (SLC6A14) genleri de şişmanlık için aday gen olarak düşünülmektedir.²⁷ Adiponektin, Glut-2, PI3K gibi 3. kromozom üzerinde bulunan ve Glut-4, PPAR α gibi 17. kromozom üzerinde bulunan genler obezite için aday gen olarak kabul görmektedir. Boutin ve ark. 575 morbid obez ve 646 kontrol kişide yaptıkları vaka kontrol çalışmalarında, 10p12 lokusunda yer alan iki adet SNP'in morbid obezite riskini arttırdığını göstermişlerdir.²⁷ İskandinav toplumunda yapılan bir çalışma AGTR2, SLC6A14 ve SLC25A5 genlerinin obezite ile ilişkili aday genler olduğunu göstermiştir. Suvilahti ve ark. SLC6A14 geninde yer alan SNP'nin allel sıklıklarının obez ve obez olmayan kişiler arasında farklı bularak SLC6A14'ü en kuvvetli aday obezite geni olarak vurgulamışlardır.²⁸ Hixson ve ark. ise, POMC lokusu içerisindeki moleküler varyasyonlar ile serum leptin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki varlığını göstermişlerdir.²⁹ Ayrıca INSIG2 geninin yakınında yer alan tek nükleotid



ŞEKİL 1: Obezitede gen-çevre etkileşimleri

polimorfizlerinden bazıları da, obezite ile ilişkili bulunmuştur. Frayling ve ark. yağ kütlesi ve obezite ilişkisi genine (FTO) ait varyantların obezite ile ilişkili olduğunu yaptıkları meta-analiz çalışmasında bildirmişlerdir.³⁰ FTO genine ait rs9939609 gen varyantının A alelinin %31 oranında obezite geliştirme riskini artırdığı belirlenmiştir.²⁹ Literatürde yer alan mevcut çalışmaların sonuçları FTO gen varyantları ile obezite ilişkisinin prepubertal dönemden itibaren başlayarak devam ettiğini göstermektedir.³⁰⁻³²

SENDROMİK OBEZİTE

Mendel kalıtımıyla geçiş gösteren ve sendromik obez olarak tanımlanan 20-30 adet hastalığın klinik olarak obez ancak bunun yanında zeka geriliği, dismorfik özellikler ve organ spesifik gelişim bozuklukları gibi ek anomaliler gösterdiği bilinmektedir.^{3,4} Sendromik obezite olguları, farklı genetik bozukluklar ya da kromozomal anomaliler (otozomal ya da X'e bağlı) nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Sendromik obezite olgularının genetik alt yapıları araştırıldığında benzer fenotipteki hastaların aynı biyolojik yolağ içerisinde farklı genlerde bozuklukları tespit edilmiştir. En iyi bilinen obezite sendromları; Prader-Willi sendromu (PWS), Bardet-Biedl sendromu (BBS) ve Alström sendromudur.³³ Yirmibeş bin doğumdan birinde görülen PWS obezite, hiperfaji, azalmış fetal aktivite, zeka geriliği ve hipogonadizm ile karakterize edilmektedir. Bu hastalık 15q11.2-q12 paternal segment yokluğu nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Adı geçen segmentte yer alan pek çok aday gen hastalık için taranmış olsa da hiperfajinin moleküler sebebi halen aydınlatılmamıştır. Ciddi hiperfajiye aracılık ettiği bilinen tek protein, gastrik hormon grelinidir.³⁴ Grelini iştah düzenlenmesi ve büyüme hormon salınımını uyurarak hiperfajiye neden olur.⁴ BBS ise erken başlangıçlı obezite ile birlikte morfolojik olarak parmak anomalileri, öğrenme bozuklukları, renal hastalık ve diğer klinik özellikler ile karakterize edilmektedir. BBS'nin en azından 11 farklı kromozom lokusu ile ilişkili olduğu ve farklı mutasyonlar sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir. 11q13'deki BBS1, 16q21'deki BBS2, 3p13'teki BBS3, 15q22,3'teki BBS4, 2q31'deki BBS5, 20p12'deki

BBS6, 4q27'deki BBS7, 14q32.11'deki BBS8, 7p14'deki BBS9, 12q21,2'deki BBS10 ve 9q33,1'deki BBS11 lokuslarındaki mutasyonlar BBS'ye yol açar.³⁵ BBS hastalığından sorumlu 6 adet gen mevcuttur. BBS6 lokusunda tanımlanmış olan MKKS geni bir şaperon protein kodlamaktadır. MKKS mutasyonlarının şaperon proteinlerinin boyunu kısalttığı ve BBS olgularının %5-7'sinde mevcut olduğu bilinmektedir. BBS10 lokusunda yer alan C12orf58 geninin ürünü şaperon benzeri proteindir ve BBS hastalarının %20'sinde mutasyonu bildirilmiştir.³⁶ BBS6 ve 10'dan farklı olarak BBS1, BBS2 ve BBS4 lokuslarının MKKS ve C12orf58 şaperonlarının protein substratlarını kodladığı bulunmuştur.³⁷ Son olarak E3 ubiquitin ligaz TRIM32'yi kodlayan gen BBS hastalığı için 11. lokus olarak belirlenmiştir.³⁵ İlişkilendirme (assosiasyon) çalışmalarında örnek sayısının azlığı ve toplum çalışmalarına dahil edilecek kişilerin etnik olarak birleştirilmesindeki zorluklar bu tip çalışmaların değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Örneğin, β -3 adrenerjik reseptörde bulunan bir polimorfizm, 40 farklı ilişkilendirme çalışmasında incelenmiş ancak kesin bir sonuç elde edilememiştir.³⁸ İnsülin geninde yer alan VNTR tekrarlarında ve IGF1 SNP'lerinin insanlarda yağlanmada önemli rolleri olduğu ifade edilmektedir.^{39,40} Geller ve ark. MC4R reseptöründe bulunan V103I varyantını 7000 kişide taramış ve obeziteye karşı koruyucu olarak tespit etmiştir.⁴¹ Mutasyonu Alström sendromuna neden olan ALMS1 (Alström) geni 2 no'lu kromozomda bulunmaktadır. Alström geninin hangi fonksiyonları ile vücutta Alström hastalığının değişik işaretlerini oluşturduğunu araştıran çalışmalar devam etmektedir. Bugüne kadar değişik hastalarda birçok farklı mutasyon tanımlanmıştır.⁴² Obezite sendromlarına ait yeni gen lokuslarının taranmasına devam edilmektedir.

SONUÇ

BKİ yüksek oranda kalıtlılabir bir özelliktir. Vücut yağ kütlesini kontrol eden moleküllerin yayınlandığı çalışmaların sayısı hızla artmaktadır. Farklı toplumlara ait çeşitli çalışmalar obezite ile ilişkili gen lokuslarını bildirmişlerdir. POMC ve 3q27 lokusları obezite fenotipleri ile ilişkili bulunmuştur.⁶⁹

Ayrıca, 11q21-24 lokusunun beden yağı yüzdesini etkilediği, leptin ve leptin reseptör gen mutasyonlarının ise obeziteye sebep olduğu saptanmıştır.⁷ Tek genli obezitede leptin/melanokortin yolağında yer alan tüm genlerin vücudun enerji dengesinde kritik rol oynamaları nedeniyle obezite ve ilişkili fenotiplere yol açtığı belirlenmiştir.¹¹ İleri derecede obez olan olguların çoğunda bulunan mutasyonlar hipotalamik merkezlerin fonksiyonunu bozarak iştahta artışa sebep olmaktadır. Toplumlarda obezite aday/direnç genlerinin varyantlarının belirlenmesine dair çalışmalar halen devam etmekte olup, yavaş ilerlemektedir.

Obeziteye yol açan çok sayıdaki genler, farklı biyolojik fonksiyonlarda (besin alımı düzenlenmesi, enerji harcanması, lipid ve şeker metabolizmaları) görev yaptığından obezite için bildirilen 244 aday genden hangilerinin gerçekte obeziteye yatkınlığa yol açtığına dair çalışmalar farklı toplumlarda sınırlanmaktadır.^{2,23-30} Aday genler arasında

GAD2, ENPP1, SLC6A14, Glut4, PPARalfa genlerine ait SNP'ler morbid obezite ile ilişkilendirilmektedir.²⁷ Suviolahti ve ark. SLC6A14 geninin obezite için en kuvvetli aday gen olduğunu, Hixson ve ark. ise POMC gen varyantları ile leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi bildirmişlerdir.^{28,29} Farklı FTO gen varyantlarının obezite ve ilişkili fenotipler ile bağlantıları çeşitli çalışmalar tarafından ortaya konmuştur.³⁰⁻³² Obeziteden sorumlu aday yeni gen lokuslarının taranmasına dair çalışmalar devam etmektedir. Bu tip birden fazla gene ait farklı varyantların hastalıkla veya hastalık ilişkili fenotiplerle etkileşimlerinin belirlenmesi sırasında nadir görülen tek gen defektleri ile benzer yolaklar üzerinden etkileşimleri mümkün olabilir. Bu takdirde obeziteyi metabolik bir hastalık olarak sınıflandırmak yerine nörodavranışsal bir hastalık olarak sınıflandırmak gerekebilecektir. Obezite ve yol açan hastalıkların sıklıkları tüm dünyada hızla artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Taşan E. [Identification, evaluation and epidemiology of obesity]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(37):1-4.
2. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(4):529-644.
3. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005;6(3):221-34.
4. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med* 2005;56:443-58.
5. Ardlie KG, Kruglyak L, Seielstad M. Patterns of linkage disequilibrium in the human genome. *Nat Rev Genet* 2002;3(4):299-309.
6. Comuzzie AG, Hixson JE, Almasy L, Mitchell BD, Mahaney MC, Dyer TD, et al. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2. *Nat Genet* 1997;15(3):273-6.
7. Hanson RL, Ehm MG, Pettitt DJ, Prochazka M, Thompson DB, Timberlake D, et al. An autosomal genomic scan for loci linked to type II diabetes mellitus and body-mass index in Pima Indians. *Am J Hum Genet* 1998;63(4):1130-8.
8. Norman RA, Tataranni PA, Pratley R, Thompson DB, Hanson RL, Prochazka M, et al. Autosomal genomic scan for loci linked to obesity and energy metabolism in Pima Indians. *Am J Hum Genet* 1998;62(3):659-68.
9. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(26):14478-83.
10. Ellacott KL, Cone RD. The role of the central melanocortin system in the regulation of food intake and energy homeostasis: lessons from mouse models. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006;361(1471):1265-74.
11. 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(6):2557-62.
12. Harrold JA, Williams G. Melanocortin-4 receptors, beta-MSH and leptin: key elements in the satiety pathway. *Peptides* 2006;27(2):365-71.
13. Clement K. Genetics of human obesity. *Proc Nutr* 2005;64(2):133-42.
14. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19(2):155-7.
15. Lee YS, Challis BG, Thompson DA, Yeo GS, Keogh JM, Madonna ME, et al. A POMC variant implicates beta-melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance. *Cell Metab* 2006;3(2):135-40.
16. Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J* 2000;19(6):1290-300.
17. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 2003;6(7):736-42.
18. Gray J, Yeo G, Hung C, Keogh J, Clayton P, Banerjee K, et al. Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(2):359-64.
19. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998;20(2):113-4.
20. Hinney A, Bettecken T, Tarnow P, Brumm H, Reichwald K, Lichtner 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(5):1761-9.
21. Lubrano-Berthelot C, Cavazos M, Dubern B, Shapiro A, Stunff CL, Zhang S, et al. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations. *Ann N Y Acad Sci* 2003;994:49-57.

22. Ho G, MacKenzie RG. Functional characterization of mutations in melanocortin-4 receptor associated with human obesity. *J Biol Chem* 1999;274(50):35816-22.
23. Mutch DM. Identifying regulatory hubs in obesity with nutrigenomics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2006;13(5):431-7.
24. Kebapçı N. [The genetics of obesity]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(37):9-13.
25. Laird NM, Lange C. Family-based designs in the age of large-scale gene-association studies. *Nat Rev Genet* 2006;7(5):385-94.
26. Clayton DG, Walker NM, Smyth DJ, Pask R, Cooper JD, Maier LM, et al. Population structure, differential bias and genomic control in a large-scale, case-control association study. *Nat Genet* 2005;37(11):1243-6.
27. Boutin P, Dina C, Vasseur F, Dubois S, Corset L, Séron K, et al. GAD2 on chromosome 10p12 is a candidate gene for human obesity. *PLoS Biol* 2003;1(3):E68.
28. Suviolahti E, Oksanen LJ, Ohman M, Cantor RM, Ridderstrale M, Tuomi T, et al. The SLC6A14 gene shows evidence of association with obesity. *J Clin Invest* 2003;112(11):1762-72.
29. Hixson JE, Almasy L, Cole S, Birnbaum S, Mitchell BD, Mahaney MC, et al. Normal variation in leptin levels is associated with polymorphisms in the proopiomelanocortin gene, POMC. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(9):3187-91.
30. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007;316(5826):889-94.
31. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007;3(7):e115.
32. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, Friedel S, Brönner G, Müller TD, et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PLoS ONE* 2007;2(12):e1361.
33. Chung WK, Belfi K, Chua M, Wiley J, Mackintosh R, Nicolson M, et al. Heterozygosity for Lep(ob) or Lep(rdb) affects body composition and leptin homeostasis in adult mice. *Am J Physiol* 1998;274(4 Pt 2):R985-90.
34. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med* 2002;8(7):643-4.
35. Chiang AP, Beck JS, Yen HJ, Tayeh MK, Scheetz TE, Swiderski RE, et al. Homozygosity mapping with SNP arrays identifies TRIM32, an E3 ubiquitin ligase, as a Bardet-Biedl syndrome gene (BBS11). *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(16):6287-92.
36. Stoetzel C, Laurier V, Davis EE, Muller J, Rix S, Badano JL, et al. BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. *Nat Genet* 2006;38(5):521-4.
37. Eichers ER, Lewis RA, Katsanis N, Lupski JR. Triallelic inheritance: a bridge between Mendelian and multifactorial traits. *Ann Med* 2004;36(4):262-72.
38. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000;404(6778):644-51.
39. Le Stunff C, Fallin D, Bougnères P. Paternal transmission of the very common class I INS VNTR alleles predisposes to childhood obesity. *Nat Genet* 2001;29(1):96-9.
40. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, 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(1):174-8.
41. Geller F, Reichwald K, Dempfle A, Illig T, Vollmert C, Herpertz S, et al. Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet* 2004;74(3):572-81.
42. Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, So WV, Russell-Eggitt I, Maffei P, et al. Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. *Nat Genet* 2002;31(1):74-8.