

OBEZİTE VE GENETİK YATKINLIK

Fulya YÜKÇÜ¹

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü tarafından “sağlık açısından risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi” olarak tanımlanan obezite, karmaşık ve çok faktörlü bir hastalıktır ⁽¹⁾. Yapılan tahminlere göre dünya çapında yetişkin (18 yaş ve üzeri) nüfusta yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı, 1975 yılından 2014 yılına kadar erkeklerde üç kat, kadınlarda ise iki kat artmıştır. Dünya genelinde 2016 yılında, 650 milyon yetişkinin ve 124 milyondan fazla çocuk ve ergenin obez (5-19 yaş) olduğu bildirildi. Ülkemizde de obezite sıklığı hem yetişkin hem de çocuk ve ergenlerde giderek artmaktadır ^(2,3).

Vücut kitle indeksi (VKİ), yetişkinlerde aşırı kilo ve obeziteyi sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılan basit bir boy-kilo indeksidir. Hem cinsiyetler hem de her yaştaki yetişkinler için aynı olduğundan, aşırı kilo ve obezitenin popülasyon düzeyinde en faydalı ölçümünü sağlar. 25’in

üzerindeki bir VKİ aşırı kilolu, 30’un üzerinde ise obez olarak kabul edilir ⁽¹⁾.

Termodinamiğin birinci yasasına dayanan basit bir görüşe göre obezite, artan yağ birikimi, kalori alımı ve enerji harcaması arasındaki dengelessizlikten kaynaklanır. Bu görüşe göre obezite, düşük fiziksel aktivite ve bireyin ihtiyaçlarının üzerinde yüksek enerji veren gıdaların aşırı tüketilmesinin bir sonucudur. Ancak gerçekte obezitenin etiyojisi daha karmaşıktır ⁽⁴⁾. Çevresel değişiklikler şüphesiz artan obezite prevalansına katkıda bulunur, ancak genetik faktörler de bir bireyin kilo almaya yatkınlığını belirlemede kritik öneme sahiptir ⁽⁵⁾. Son yıllarda yapılan çalışmalarda obezite ile ilişkili olan 50’den fazla genin keşfedilmesiyle, genetiğin obeziteye katkısının % 40-70 civarında olduğu sonucuna varılmıştır. Çevredeki değişiklikler obezite oranlarını önemli ölçüde artırırken, genetik faktörlerin varlığı veya yokluğu bireyi obeziteden korur veya obeziteye yatkın hale getirir ⁽⁶⁾.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, fulya.yukcu@ksbu.edu.tr

güce sahip olmasına rağmen, obezite veya VKİ için spesifik kromozomal bölgelerin kesin olarak tespit edilmediğini ortaya çıkarmıştır⁽⁵⁶⁾. Bu durum, adipoziteyi etkileyen genlerin etki boyutlarının küçük olduğunu göstermektedir. Genel olarak bağlantı çalışmaları, monogenik bozuklukların altında yatan genleri tespit etmede başarılı olmuştur, karmaşık bozuklukların altında yatan orta veya küçük etkiye sahip genleri saptamak için ise sınırlı güce sahiptir⁽⁵⁷⁾.

Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları

GWAS, ortak varyantlar ile yaygın hastalıklar veya özellikler arasındaki ilişkileri belirlemek için popülasyon düzeyinde bağlantı dengesizliğini kullanır⁽⁵⁸⁾. Bu çalışmalar, son on yılda benzeri görülmemiş sayıda ilişkili lokuslar belirleyerek karmaşık hastalık genetikleri alanında devrim yaratmıştır⁽⁵⁹⁾.

GWAS'ın hızlı gelişimi, önemli genetik varyantların tanımlanmasına katkıda bulunmuştur. FTO genindeki varyantların tanımlanması, obezite ile ilişkili yeni bir genin keşfinin ilk örneğidir. Çocuklarda, en önemli varyant olan rs9939609, VKİ ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu varyant allelin iki kopyasını taşıyan çocuklar ve yetişkinler, taşıyıcı olmayanlara göre 1.67 daha fazla obez riskine sahiptir. Avrupa popülasyonundaki GWAS metaanalizleri, bu varyantın VKİ ile güçlü ilişkisini doğrulamış ve VKİ ile güçlü bir şekilde ilişkili 33 lokusta 35 tek nükleotid polimorfizmi (SNP) belirlemiştir^(60,61). GWAS tarafından tanımlanan lokuslar, VKİ'deki varyansın sadece %1.45'ini açıklamaktadır ve bu durum VKİ ile bağlantılı birçok ek ortak genetik varyantın keşfedilmeyi beklediğini düşündürmektedir⁽³²⁾.

Sonuç

Aşırı kilo alımı ve yağ birikimine neden olan enerji homeostazının düzensizliğinin bir sonucu olarak kabul edilen obezite, küresel bir sağlık sorunudur. Obezite patogenezi oldukça karmaşıktır ve genlerin, çevresel faktörlerin ve insan davranışının karmaşık bir etkileşiminden kaynaklanır.

Ancak, bu faktörlerden herhangi birinin göreceli katkısı hala tam olarak anlaşılammıştır. Obezitenin genetik ve moleküler temeli, uzun süredir yoğun araştırmaların odak noktası olmuştur. Aile çalışmaları ve hayvan modelleri, bazı ciddi monogenik obezite formlarının gelişiminde rol oynayan çok sayıda genin tanımlanmasına yardımcı olmuştur. GWAS, farklı etnik köken ve yaş popülasyonları arasında daha yaygın obezite biçimleriyle ilişkili yeni lokusların tanımlanmasına izin vermiştir. Bugüne kadar, vücut ağırlığının kalıtsallığının %5'inden azı açıklanmıştır. Vücut ağırlığı regülasyonunda yer alan genetik faktörlerin analizi, obeziteye yol açan mekanizmaların anlaşılmasını sağlayacaktır. Obezitenin genetiğinin anlaşılması, hastalığın önlenmesini sağlayacak, yeni tedavi ve stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

KAYNAKÇA

1. World Health Organization Obesity and Overweight Fact Sheets. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Erişim: 23.03.2021.
2. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019. ISBN 978-605-4011-31-5
3. Kleinendorst L, Massink MPG, Cooman MI, Savas M, van der Baan-Slootweg OH. Genetic obesity: next-generation sequencing results of patients with obesity. *J Med Genet.* 2018 Sep;55(9):578-586. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105315. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29970488.
4. González-Muniesa, P., Martínez-González, MA., Hu, F. et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17034 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.34>
5. Larder R, Lim CT, Coll AP. Genetic aspects of human obesity. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:93-106. doi: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00006-X. PMID: 25248581.
6. Sicut J. (2018). Obesity and Genetics: Nature and Nurture. Obesity Medicine Association. <https://obesitymedicine.org/obesity-and-genetics/>
7. Lakka H. M, Bouchard C. (2007). Etiology of Obesity. *Surgical Management of Obesity (18-28)*.
8. Butler MG. Single Gene and Syndromic Causes of Obesity: Illustrative Examples. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016;140:1-45.

9. Zhang YP, Zhang YY, Duan DD. From Genome-Wide Association Study to Phenome-Wide Association Study: New Paradigms in Obesity Research. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016;140:185-231.
10. Kaur Y, de Souza RJ, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obes Rev.* 2017 Jun;18(6):603-634.
11. Waalen J. The genetics of human obesity. *Transl Res.* 2014 Oct;164(4):293-301. doi: 10.1016/j.trsl.2014.05.010.
12. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity *Clin Sci (Lond)*, 130 (2016), pp. 943-986.
13. Inanc M. (2015). Obezitede önemli bir risk faktörü: Genetik mekanizma An important risk factor for obesity: Genetic mechanism. *İzmir Üniversitesi Tıp Dergisi.* 2015. 37-43.
14. Vos, N, Oussaada, S.M, Cooiman, M.I. et al. Bariatric Surgery for Monogenic Non-syndromic and Syndromic Obesity Disorders. *Curr Diab Rep* 20, 44 (2020).
15. Heianza Y, Qi L. (2019). Genetics of Central Obesity and Body Fat. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity (Second Edition).* (153-174). Academic Press.
16. Lubrano-Berthelie C, Durand E, Dubern B, et al. Intracellular retention is a common characteristic of childhood obesity-associated MC4R mutations. *Hum Mol Genet.* 2003;12(2):145-153.
17. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring, Md).* 2006;14(4):529-644.
18. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism.* 2019 Mar;92:37-50. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.007.
19. Alonso, Rodrigo & Fariás, María & Álvarez, Verónica & Cuevas, Ada. (2016). The Genetics of Obesity. 10.1016/B978-0-12-799961-6.00007-X.
20. Dina C, Meyre D, Gallina S et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007; 39(6): 724-726.
21. Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, et al: The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes Res* 2003;11:313-367.
22. Razquin C, Marti A, Martinez JA (2011) Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPARγ. *Approaches for personalized nutrition. Mol Nutr Food Res* 55:136-149.
23. Milagro F, & Moreno A.M, Martinez A. (2020). Nutrients, Obesity and Gene Expression. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics (pp.431-440).* 10.1016/B978-0-12-804572-5.00058-6.
24. Apalasy Y.D, Mohamed Z. (2015) Obesity and genomics: role of technology in unraveling the complex genetic architecture of obesity. *Hum. Genet.* 134, 361-374
25. Tam V, Turcotte M, Meyre D. Established and emerging strategies to crack the genetic code of obesity. *Obes Rev.* 2019 Feb;20(2):212-240. doi: 10.1111/obr.12770.
26. Li A, Meyre D. Challenges in reproducibility of genetic association studies: lessons learned from the obesity field. *Int J Obes(Lond)* 2013; 37(4): 559-567.
27. Vimalaswaran KS, Tachmazidou I, Zhao JH, Hirschhorn JN, Dudbridge F, Loos RJ. Candidate genes for obesity-susceptibility show enriched association within a large genome-wide association study for BMI. *Hum Mol Genet* 2012; 21(20): 4537-4542
28. Xu B, Goulding EH, Zang K et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 2003; 6(7): 736-742.
29. Gray J, Yeo GS, Cox JJ et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes* 2006; 55(12): 3366-3371.
30. Shugart YY, Chen L, Day IN et al. Two British women studies replicated the association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and BMI. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(8): 1050-1055.
31. Gunstad J, Schofield P, Paul RH et al. BDNF Val66Met polymorphism is associated with body mass index in healthy adults. *Neuropsychobiology* 2006; 53(3): 153-156.
32. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010; 42(11): 937-948
33. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348(12):1085-1095.
34. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997; 88(1): 131-141.
35. 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): 113-114.
36. Xiang Z, Litherland SA, Sorensen NB et al. Pharmacological characterization of 40 human melanocortin-4 receptor polymorphisms with the endogenous proopiomelanocortin-derived agonists and the agouti-related protein (AGRP) antagonist. *Biochemistry* 2006; 45(23): 7277-7288.

37. Stutzmann F, Vatin V, Cauchi S et al. Non-synonymous poly-morphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: the two facets of a Janus obesity gene. *Hum Mol Genet* 2007; 16(15):1837–1844.
38. Krief S, Lonqvist F, Raimbault S et al. Tissue distribution of beta 3-adrenergic receptor mRNA in man. *J Clin Invest* 1993;91(1): 344–349.
39. Enocksson S, Shimizu M, Lonqvist F, Nordenstrom J, Arner P. Demonstration of an in vivo functional beta 3-adrenoceptor in man. *J Clin Invest* 1995; 95(5): 2239–2245.
40. Lonqvist F, Thome A, Nilsell K, Hoffstedt J, Arner P. Apathogenic role of visceral fat beta 3-adrenoceptors in obesity. *J Clin Invest* 1995; 95(3): 1109–1116.
41. Cho MC, Lee K, Paik SG, Yoon DY. Peroxisome Proliferators-Activated Receptor (PPAR) Modulators and Metabolic Disorders. *PPAR Res*. 2008;2008:679137. doi:10.1155/2008/679137.
42. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9541): 1096–1105.
43. Galbete C, Toledo E, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA, Guillen-Grima F, Marti A. Pro12Ala variant of the PPARG2 gene increases body mass index: an updated meta-analysis encompassing 49,092 subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21(7): 1486–1495.
44. Turcot V, Lu Y, Highland HM et al. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity. *Nat Genet* 2018; 50(1):26–41.
45. Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med* 2005; 11(1): 90–94.
46. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* 2010; 142(5): 687–698.
47. Ichimura A, Hirasawa A, Poulain-Godefroy O et al. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature* 2012; 483(7389): 350–354.
48. Corella D, Arregui M, Coltell O, et al. Association of the LCT-13910C>T polymorphism with obesity and its modulation by dairy products in a Mediterranean population. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(8):1707–1714.
49. Pietiläinen KH, Kaprio J, Rissanen A, Winter T, Rimpelä A, Viken RJ, Rose RJ: Distribution and heritability of BMI in Finnish adolescents aged 16y and 17y: a study of 4884 twins and 2509 singletons. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:107–115.
50. Fabsitz RR, Carmelli D, Hewitt JK: Evidence for independent genetic influences on obesity in middle age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16: 657–666.
51. Saar K, Geller F, Rüschenhoff F, et al. Genome scan for childhood and adolescent obesity in German families. *Pediatrics* 2003;111:321–327.
52. Meyre D, Lecoecur C, Delplanque J, et al. A genome-wide scan for childhood obesity-associated traits in French families shows significant linkage on chromosome 6q22.31-q23.2. *Diabetes* 2004;53: 803–811.
53. Boutin P, Dina C, Vasseur F. et al. GAD2 on chromosome 10p12 is a candidate gene for human obesity. *PLoS Biol.* 2003;1:e68.
54. Suviolahti E, Oksanen LJ, Ohman M, et al. The SL-C6A 14 gene shows evidence of association with obesity. *J Clin Invest.* 2003;112:1762–1772.
55. 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;37:863–867.
56. Saunders CL, Chiodini BD, Sham P, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2263–2275.
57. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science.* 1996;273:1516–1517.
58. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet* 2012; 90(1): 7–24.
59. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q et al. 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation. *Am J Hum Genet* 2017; 101(1): 5–22.
60. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, 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):889–894.
61. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. Kronenberg F, ed. *PLoS One.* 2007;2(12):e1361.