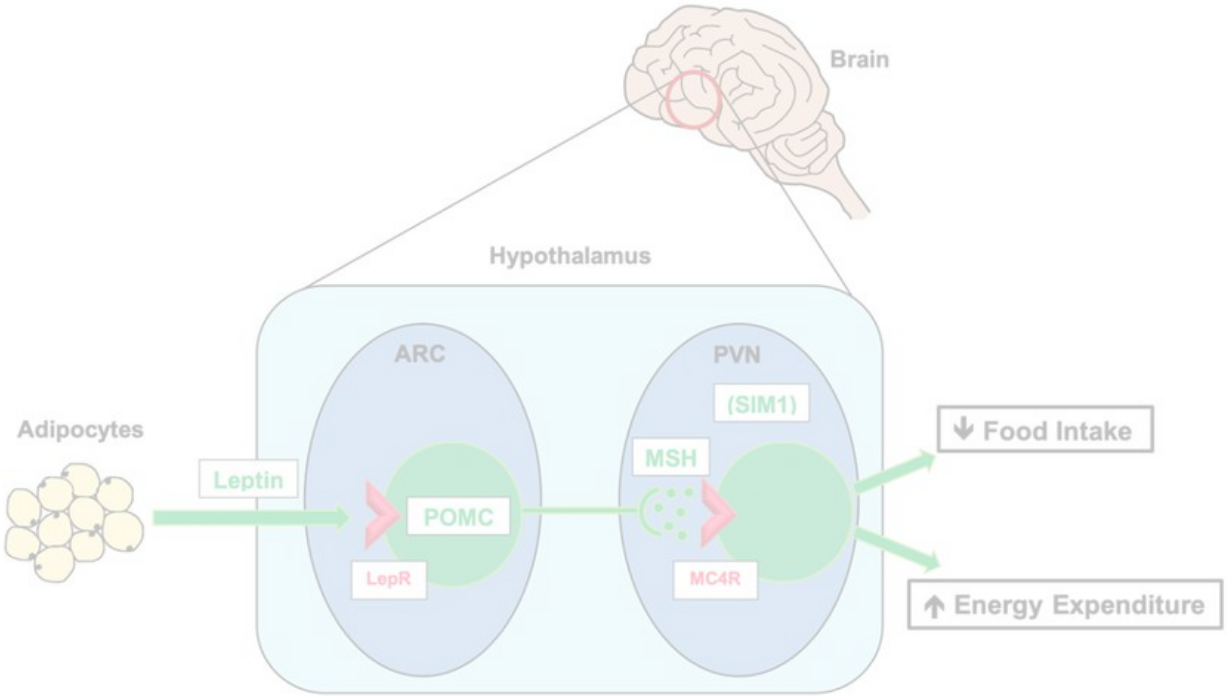
2023

MONOGENİK ve SENDROMİK OBEZİTE



Prof. Dr. Doğa TÜRKKAHRAMAN

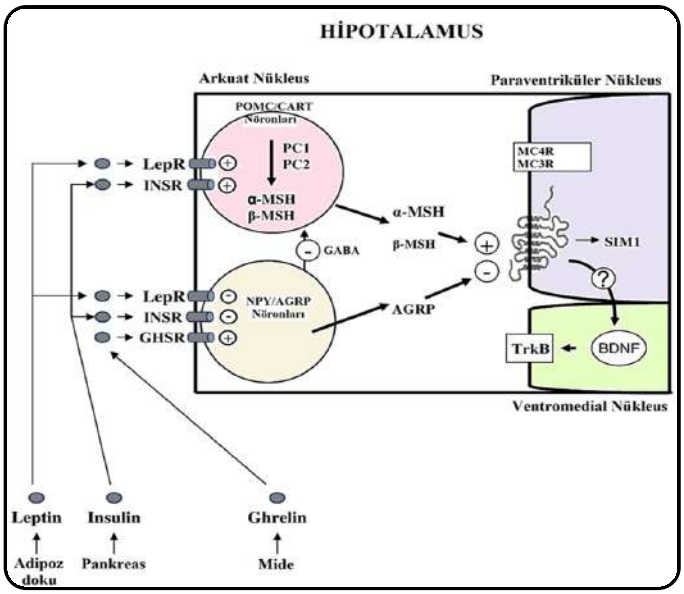
Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği
Obezite Çalışma Grubu adına

A. Monogenik Obezite

Monogenik obezite, obezite ilişkili tek bir genin mutasyonu sonucu oluşan, Mendeliyen kalıtım şekli gösteren, erken başlangıçlı ve genellikle aşırı, kontrol edilemeyen yeme dürtüsü **(hiperfaji)** ile karakterize ciddi obezite tipidir. Herhangi bir sendromun parçası olabileceği gibi (sendromik obezite), izole de olabilir (non-sendromik obezite).

Hipotalamusta bulunan leptin/melanokortin yolağı insanlarda besin alımının ve iştahın kontrolünde önemli ve merkezi bir rol oynar. Günümüze kadar bildirilmiş monogenik obezite ilişkili mutasyonların çoğu bu yolakta işlev gören proteinleri ve reseptörleri kodlayan genlerde yer almaktadır. Bu yolaktaki mutasyonlara bağlı gelişen obezitenin genel özellikleri erken yaşta başlaması, hiperfajinin bulunması ve genellikle santral nedenli hormon eksikliklerinin eşlik etmesidir.

Leptin/melanokonortin yolağı yağ dokusundan leptin, pankreastan insülin ve mideden ghrelin salgılanması ve bu hormonların arkuat nükleustaki ilgili reseptörlerine bağlanması sonucu aktive olur **(Şekil 1)**. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla proopiomelanocortin (POMC) ve cocaine and amphetamine related transcript (CART) nöronları aktive olur. POMC/CART nöronlarından salgılanan anorektik peptidler alfa- ve beta-melanocyte stimulating hormone (MSH), paraventriküler nükleusta (PVN) bulanan reseptörlerine (melanocortin 3 receptor (MC3R) ve MC4R) bağlanarak beyinde tokluk hissi yaratır ve gıda alımını baskılar **(anoreksijenik etki)**. Arkuat nükleusta bulunan neuropeptide Y (NPY) ve aguti-related protein (AGRP) nöronları leptin ve insülin tarafından inhibe edilirken, mideden salgılanan ghrelin tarafından stimüle edilerek oroksijenik sinyal oluşumu tetiklenir. AGRP, paraventriküler nükleusta bulunan MC4R'nü, NPY ise NPY reseptörünü inhibe ederek beyinde açlık hissi yaratır ve gıda alımını uyarır **(oroksijenik etki)** (1).



Şekil 1. Leptin/Melanokortin yolağı

Proopiomelanocortin (POMC), cocaine-and-amphetamine–related transcript (CART), melanocyte stimulating hormone (MSH), melanocortin-4 receptor (MC4R), neuropeptide Y (NPY), aguti-related protein (AGRP), single-minded 1 (SIM1), tyrosine kinase receptor B (TrkB), brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

MC4R'nün uyarılmasıyla oluşan sinyaller ikincil efektör nöronların yardımıyla daha üst kortikal merkezlere iletilerek iştahın kontrolünü sağlarlar. Bu süreçte PVN'nin oluşumunda görevli bir transkripsyon faktörü olan single-minded 1 (SIM1) ve ventromedial nükleusta (VMN) bulunan brain-derived neurotrophic factor (BDNF)- tyrosine kinase receptor B (TrkB) yolağı gibi henüz işlevleri tam olarak aydınlatılamamış birçok peptid ve yolak görev almaktadır. Günümüze kadar insanlarda leptin/melanokortin yolağında veya daha üst kortikal merkezlerde rol alan ve obeziteye yatkınlık sağladığı düşünülen birçok gen saptanmasına rağmen doğrudan ilişkisi net olarak gösterilmiş ve Mendeliyen kalıtım özelliği taşıyan altı adet gen tanımlanmıştır, bunlar; leptin (LEP), leptin reseptörü (LEPR), SH2B1, POMC, PCSK1 ve MC4R'dir. Bu genlerin hepsi MC4R ve üst yolağında (upstream) işlev görmektedir. MC4R sonrasında (downstream) işlev gören önemli genler ise SIM1, BDNF ve NTRK2'dir.

MC4R üst yolak (upstream) işlev bozuklukları

1. Konjenital Leptin Eksikliği

Leptin, endokrin bir organ olan yağ dokusundan salgılanan ve 167 aminoasitten (16-kD) oluşan peptid bir hormondur. İnsanlarda leptin geni (LEP) 7. kromozomda (7q31.1) bulunur. Leptin geninde oluşan homozigot mutasyonlar monogenik obezitenin en ağır formu olan konjenital leptin eksikliğine (KLE) neden olmaktadır. KLE hastalarının doğum kilosu normal olmasına rağmen obezite ve baskılanamayan iştah (hiperfaji) genellikle yaşamın ilk 6 ayından önce ortaya çıkmaktadır. Serum leptin düzeyleri genellikle 1 ng/ml'nin altındadır. İlerleyen yaşlarda dislipidemi, hiperinsülinemi ve karaciğer yağlanması sık olarak görülmektedir. Santral (hipotalamik) hipogonadizm ve hipotiroidi, T-hücrelerinde sayısal ve fonksiyonel bozukluklar sebebiyle sık ve ağır geçirilen solunum yolu enfeksiyonları KLE'nin diğer özellikleri arasında sayılabilir (2). GH/IGF aksında patoloji saptanmamakla birlikte, santral hipogonadizm nedeniyle pubertal boy kazancı yetersiz olduğu için hastaların final boyları ortalamanın altındadır.

Literatürde yer alan ilk mutasyon 1997 yılında, akraba evliliği olan Pakistanlı bir ailede tanımlanmıştır. Daha sonra 1999 yılında aynı ailede ilk kez rekombinant leptin tedavisi başarıyla kullanılmıştır (3). Rekombinant leptin (metreleptin) tedavisi subkutan yolla günde bir veya iki kez uygulanmakta ve dozlar giderek arttırılarak maksimum doza (0,13 mg/kg/g) çıkılmaktadır. Tedavi ile birlikte iştah ve yeme dürtüsü belirgin olarak azalmakta, haftalar içerisinde ciddi bir kilo kaybı gözlenmektedir. Kilo kaybına ek olarak hastaların varsa immün bozuklukları düzelmekte, çocuklarda spontan puberte başlamakta, ST4 düzeyleri artmakta ve erişkinlerde hipogonadizm ek bir tedaviye gerek kalmaksızın düzelebilmektedir.

Wabitsch M ve ark. 2015 yılında Türk kökenli bir ailede ilk kez biyolojik olarak inaktif leptin proteinini tanımlamışlardır (4). Morbid obezite, hiperfaji ve sık tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları olan iki yaşındaki bu hastanın serum leptin düzeyi oldukça yüksek bulunmuştur. Yapılan genetik ve fonksiyonel analizler sonucunda hastada leptin geninde homozigot missense mutasyon saptanmıştır. Mutant protein normal olarak salgılanmakta, immünoassaylar tarafından ölçülebilmekte fakat üç boyutlu yapısı bozuk olduğu için leptin reseptörlerine bağlanamamaktadır. Hasta metreleptin tedavisinden oldukça fayda görmüş, iştahı baskılanmış ve belirgin kilo kaybetmiştir.

Heterozigot leptin mutasyonuna sahip bireylerde tipik klinik bulgular yoktur. Sadece obeziteye karşı artmış bir yatkınlık mevcuttur. Hastalar morbid obez olmamakla birlikte %76'sının vücut kite indeksi (VKİ) 30'un üzerindedir. Serum leptin düzeyleri benzer yaş ve cinsiyete sahip obez kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha düşüktür (5).

2. Leptin Reseptör Eksikliği

Leptin reseptör (LEPR) geni insanlarda kromozom 1p31'de lokalizedir. Leptin reseptör eksikliği (LRE) otozomal resesif kalıtılmakta ve homozigot mutasyonlara sahip bireyler klinik olarak KLE'ye çok benzemektedir. Literatürde yer alan ilk mutasyon 1998 yılında, akraba evliliği olan Cezayir asıllı bir ailede tanımlanmıştır (6). Mutant bireylerin serum leptin düzeyleri kontrol obez gruba göre belirgin olarak daha yüksektir. KLE'ye benzer şekilde bu hastaların doğum kiloları normaldir ve yaşamın ilk aylarından itibaren hızlı kilo almaya başlarlar. Ciddi hiperfaji ve açlığa tahammülsüzlük en belirgin özellikleridir. Bazal vücut ısısı ve metabolik hızları normaldir. Santral (hipotalamik) hipogonadizm ve hipotiroidiye ilaveten immün disfonksiyon bu hasta grubunda da görülebilir. Leptin yüksekliği LRE için her zaman tanı koydurucu bir özellik değildir. Eksojen obez bireylerde yağ dokusunun artışına bağlı serum leptin yüksekliği zaten beklenen bir bulgudur.

Selektif MC4R agonisti olan setmelanotid, LEPR eksikliği olan hastalarda başarıyla denenmiş ve iştahın baskılanmasında ve kilo vermede oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (7). Yapılan geniş kapsamlı klinik çalışmalar sonucunda 2020 yılında FDA, 2021 yılında EMA ve 2022 yılında MHRA biallelik (homozigot veya bileşik heterozigot) LEPR geninde fonksiyon kaybı (loss of function; LOF) mutasyonu olan 6 yaşından büyük çocuklarda setmelanotid kullanımını onaylamıştır.

3. SH2B1 Eksikliği

SH2B adaptör protein 1 (SH2B1) hipotalamusta tirozin kinaz ilişkili reseptörlere bağlanarak JAK2 aktivitesini artırır ve JAK2/IRS1/2 kompleksini oluşturarak post-reseptör leptin sinyalizasyonunda ve insülin duyarlılığının oluşumunda görev alır. İnsanlarda yapılan ilk çalışmada Doche M ve ark. 2012 yılında 300 morbid obez hastada SH2B1 gen varyasyonlarını taramış ve beş hastada dört farklı heterozigot mutasyon saptamışlardır (8). Bu hastaların genel özellikleri erken başlangıçlı obezite, hiperfaji, ciddi hiperinsülinizm ve davranış bozuklukları/ konuşma geriliği gibi psikososyal bozuklukların bulunmasıdır.

4. Proopiomelanocortin (POMC) Eksikliği

POMC, insanlarda kromozom 2p23.3'de bulunan POMC geni tarafından kodlanır ve PC1/PC2 tarafından farklı enzimatik basamaklarda parçalanarak ACTH, alfa-, beta-, gama-MSH, ve beta-endorfine dönüşür. ACTH, adrenal kortekste bulunan reseptörüne (MC2R) bağlanarak kortizol sentezini başlatırken, alfa-MSH, saç ve deride bulunan melanositlerdeki reseptörüne (MC1R) bağlanarak melanin sentezini tetikler. Beta-MSH, alfa-MSH ile beraber hipotalamusta bulunan MC4R'ne bağlanarak enerji balansını ve iştahı kontrol eder (9).

POMC gen mutasyonu ilk kez 1998 yılında Krude ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Homozigot POMC mutasyonuna sahip bu bireylerde yenidoğan döneminde ACTH eksikliğine bağlı hipokortizolemi, hipoglisemi, kolestaz ve uzamış sarılık bildirilmiştir.

Hipokotizolemiye rağmen hiperfaji ve morbid obezite yaşamın ilk yıllarından itibaren görülebilir. Hastalarda MSH eksikliğine bağlı olarak ömelanin/feomelanin oranı artmıştır, bu da cilt renginin açık, saçların ise sarı/kızıl renkli olmasına neden olur. Fakat kızıl saç etnik kökene bağlı olarak her zaman görülmeyebilir. Nitekim homozigot POMC mutasyonuna bağlı morbid obezite ve adrenal yetmezlik saptanan Türk kökenli bir hastada saçlar koyu renkli olarak bildirilmiştir. Yüksek TSH ve sınırda düşük ST4 düzeyleri (subklinik hipotiroidi) bu hastalarda sık rastlanan bir bulgudur. TSH yüksekliği muhtemelen hipotalamik kaynaklı olup biyolojik olarak inaktif TSH üretimine bağlı olduğu düşünülmektedir (10).

POMC heterozigot mutant vakalarda tipik bir klinik gözlenmez. Adrenal yetmezlik, morbid obezite ve cilt/saç rengi farklılıkları oluşmaz. Fakat obezite ve kilo alımına karşı artmış bir yatkınlık vardır (11).

Setmelanotid, POMC eksikliği olan hastalarda başarıyla denenmiş ve iştahın baskılanmasında ve kilo vermede oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (12). Yapılan geniş kapsamlı klinik çalışmalar sonucunda 2020 yılında FDA, 2021 yılında EMA ve 2022 yılında MHRA, biallelik POMC LOF mutasyonu olan 6 yaşından büyük çocuklarda setmelanotid kullanımını onaylamıştır.

5. Prohormone Covertase-1 (PC1) Eksikliği

PC1, proprotein convertase 1/3 olarak da isimlendirilir, nöroendokrin ve enteroendokrin sistemde bulunmakta ve birçok inaktif prohormonun biyolojik olarak aktif peptidlere dönüşümünde rol almaktadır. PC1 enzimi insanlarda kromozom 5q15'de yerleşik proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1) geni tarafından kodlanmaktadır. PCSK1 geninde oluşan homozigot mutasyonlar erken başlangıçlı morbid obezite, santral hipogonadizm, POMC işlenme bozukluğuna bağlı ACTH eksikliği (santral adrenal yetmezlik) ve proinsülin/insülin dönüşümünün azalması sonucu postprandiyal hipoglisemi ile karakterize konjenital PC1/3 eksikliğine neden olmaktadır. İlk kez 1997 yılında Jackson RS ve ark. tarafından rapor edilmiştir (13). Bu hastaların önemli bir bölümünde yenidoğan döneminde başlayan fakat yıllar içerisinde kendiliğinden düzelen ısrarcı malabsorptif diyare mevcuttur. Bu ağır ve ısrarcı diyarenin enteroendokrin sistemde bulunan bazı hormonların (progastrin, proglucagon, glucagon-like peptide gibi) aktif forma dönüşmesindeki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (14).

Bazı hastalarda santral hipotiroidi, santral diyabetes insipidus ve büyüme hormonu eksikliği de görülebilmektedir. Genetik testlerin haricinde tanıda artmış serum proinsülin/insülin düzeyleri de yol gösterici olabilir.

Diğer monogenik obezite nedenlerinde olduğu gibi PCSK1 heterozigot mutasyonuna sahip bireylerde tipik klinik ve morbid obezite gözlenmez. Fakat obeziteye karşı artmış bir yatkınlık vardır. Creemers JW ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada 845 morbid obez birey incelenmiş ve 7 hastada heterozigot PCSK1 mutasyonu saptanmıştır (%0.8). Heterozigot vakalarda obezite riski kontrol grubuna göre 8,7 kat artmıştır (15).

2020 yılında FDA, 2021 yılında EMA ve 2022 yılında MHRA, biallelik PCSK1 LOF mutasyonu olan 6 yaşından büyük çocuklarda setmelanotid kullanımını onaylamıştır.

6. Melanocortin-4 receptor (MC4R) Eksikliği

MC4R, 332 aminoasitten oluşan, 7 transmembran geçişi olan G-protein coupled reseptör ailesindendir ve insanlarda kromozom 18q22'de bulunan tek ekzonluk MC4R geni tarafından kodlanmaktadır. Reseptörün endojen agonistleri alfa- ve beta-MSH, antagonisti ise AGRP'dir. İnsanlarda obezite ilişkili MC4R mutasyonu ilk kez 1998 yılında Yeo ve ark. tarafından tanımlanmıştır (16). Homozigot MC4R mutasyonlarının önemli özellikleri arasında erken başlangıçlı morbid obezite, hiperfaji ve büyümede hızlanma sayılabilir. Bu hastaların kemik yaşları belirgin olarak öndedir ve kemik mineral yoğunluğu artmıştır. Fakat puberte başlangıcı normaldir. GH/IGF1 aks patolojisi yoktur.

Belirgin hiperinsülineminin büyüme hızlanmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Hipotalamik hipogonadizm ve hipotiroidi gibi diğer endokrinopatiler MC4R mutasyonlarında görülmez.

MC4R mutasyonu toplumda en sık görülen obezite ilişkili mutasyondur. Farooqi ve ark. 500 erken başlangıçlı morbid obez bireyde yapmış olduğu bir çalışmada sıklık %5,8 olarak bildirilmiştir (17). Bu hastaların 23'ü heterozigot, 6'sı homozigot MC4R mutasyonuna sahiptir. Hastaların hepsi morbid obezdir. Fakat homozigot bireylerin VKİ-SDS'si belirgin olarak daha fazladır. İlginç olarak bu ailelerde aynı MC4R heterozigot mutasyonuna sahip normal kilolu bireylerde mevcuttur. Sonuç olarak MC4R mutasyonlarının penetransı ve ekspresivitesi etnik gruplara göre farklılık gösterebilir, bu sebeplerden dolayı kalıtım şeklinin otozomal co-dominant olduğu varsayılmaktadır.

MC4R üst yolak (upstream) işlev bozuklukları

1. Single-minded 1 (SIM1) Eksikliği

SIM proteini basic helix–loop–helix (bHLH) transkripsiyon faktörüdür ve embriyolojik hayatta hipotalamusta bulunan PVN ve supraoptik nükleusların (SON) gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Geni, SIM1, 6q16.3'de yerleşiktir. İnsanlarda heterozigot SIM1 mutasyonu taşıyan bireylerde erken başlangıçlı morbid obezite ve hiperfajiye ilaveten bazı vakalarda gelişme geriliği, emosyonel bozukluklar ve atipik otizm bildirilmiştir. SIM1 genini içeren 6q delesyonlarında Prader-Willi benzeri fenotip görülebilmektedir (18).

2. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Eksikliği

BDNF geni ile ilgili günümüze kadar birçok klinik/laboratuvar araştırma yapıldıysa da insanlarda mutasyonu gösteren yayınlar son derece kısıtlıdır. Gray J ve ark. tarafından 2006 yılında bildirilen ilk vakada BDNF genini kapsayacak şekilde oluşan 850 kb'lık de novo kromozomal inversiyon sonucu BDNF haplo-yetmezliği gelişmiştir. Hastada erken yaşta başlayan morbid obezite, hiperfaji, mental retardasyon, ciddi hiperaktivite, öğrenme ve hafıza sorunları mevcuttur (19).

3. Tyrosine kinase receptor B (TrkB)

BDNF bir nöral büyüme faktörüdür (nörotrofin) ve etkisini bir tirozin kinaz reseptörü olan TrkB'ye bağlanarak gösterir. TrkB, 9q21.33'de bulunan NTRK2 (neurotrophic tyrosine receptor kinase) geni tarafından kodlanmaktadır. Heterozigot NTRK2 gen mutasyonu (Y722C) saptanan bir çocukta erken yaşta başlayan morbid obezite, hiperfaji, mental retardasyon, otizm benzeri bulgular, öğrenme ve hafıza sorunları olduğu bildirilmiştir (20).

Monogenik obezite mutasyonlarının görülme sıklığı

Monogenik obezite prevelansı ülkeler ve ırklar arasında önemli farklılıklar göstermektedir. O toplumdaki akraba evliliğinin sıklığı prevalansı etkileyen önemli faktörlerden biridir. Diğer taraftan yapılan çalışmalardaki hasta alım kriterleri de monogenik obezite sıklığını göreceli olarak değiştirebilecek önemli faktörlerdir. Hasta kohortunda obezitenin veya morbid obezitenin tanımı, obezite başlangıç yaşı ve aile bireylerinde erken başlangıçlı obezitenin varlığı sonuçları etkileyebilecek önemli değişkenlerdir. Yapılan toplum bazlı çalışmalarda morbid obezitede en sık görülen mutasyonun MC4R genine ait olduğu saptanmış ve sıklık yaklaşık % 5-6 olarak bildirilmiştir (21).

Nordang G ve ark. Norveç'de yapmış oldukları bir çalışmada 485 morbid obez (VKİ ≥ 40) erişkin hasta çalışmaya alınmış ve next-generation sekanslama (NGS) yöntemi kullanılarak LEP, LEPR, MC4R, PCSK1 ve POMC genleri olası mutasyonlar için taranmıştır. Çalışma sonunda 4 hastada (%0,8) heterozigot MC4R mutasyonu saptanmış, diğer genlere ait patojenik varyasyon saptanmamıştır (22). Foucan L ve ark. Antil adalarında yapmış oldukları bir çalışmada 25 okul çağı obez (VKİ-SDS >2) çocuk çalışmaya alınmış ve NGS yöntemi kullanılarak 59 obezite ilişkili gen taranmıştır. Çalışma sonunda 1 hastada (%4) patojenik MC4R mutasyonu, iki hastada (%8) patojenik SIM1, 1 hastada SH2B1 (%4) mutasyonu saptanmıştır (23). Akıncı A ve ark. Türkiye'de yapmış oldukları çok merkezli bir çalışmada ise daha spesifik bir grup alınmıştır. Erken başlangıçlı (<7 yaş) ve morbid obez (VKİ-SDS >3) 105 çocuk çalışmaya alınmış ve NGS yöntemi kullanılarak 41 obezite ilişkili gen taranmıştır. Çalışma sonucunda 6 hastada (%5,7) patojenik MC4R mutasyonu, 2 hastada (%1,9) patojenik SIM1 mutasyonu ve 3 ayrı hastada birer patojenik heterozigot POMC, PCSK1 ve LEPR mutasyonları saptanmıştır. Kohortta monogenik obezite sıklığı yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir (24).

Sonuç olarak, monogenik obezitenin görülme sıklığı toplumlarda çok değişken olabilmektedir. Özellikle erken başlangıçlı çocukluk çağı obezitesinin monogenik nedenli olma olasılığı çok daha fazladır. Bunun yanında ailede akraba evliliğinin olması, anne veya babada erken başlangıçlı obezitenin varlığı bize monogenik obeziteyi düşündürecek diğer önemli özellikler arasında yer almaktadır.

B. Sendromik Obezite

Obeziteye mental gerilik, dismorfik bulgular ve organ spesifik anomalilerin eşlik etmesi “sendromik obezite” olarak tanımlanmaktadır. İştah artışı ve obezite genellikle 10 yaşından önce belirginleşir. Hipotalamik disfonksiyon ve santral kaynaklı endokrinopatiler eşlik edebilir. Günümüze kadar 30 civarında sendrom obezite ile ilişkilendirilmiştir, bunlardan bazıları Tablo 1’de özetlenmiştir (25). Bu sendromlar kromozomal anomaliler, geniş delesyon/duplikasyonlar, metilasyon bozuklukları ve tek gen mutasyonları sonucu oluşabilmektedir. Aşağıda en sık görülen iki obezite ilişkili sendromdan ayrıntıları ile bahsedilmiştir.

Tablo 1. Bazı obezite ilişkili sendromların genetik ve klinik özellikleri.

Hastalık	Prevalans	Kalıtım modeli	Gen veya bölge	Temel klinik özellikler
Prader-Willi Sendromu	1/10.000-30.000	Ailesel kalıtım ve *de novo*	15q11.2-q13	Neonatal hipotoni, beslenme zorluğu, bir yaşından sonra hiperfaji ve ciddi kilo alımı, morbid obezite, zeka geriliği, boy kısalığı, hipogonadizm, küçük el ve ayaklar, badem göz
Prader-Willi-like Sendrom	-	Ailesel kalıtım ve *de novo*	6q del **(*SIM1* ve *MRAP2* genlerini kapsayan)**	PWS benzer bulgular, kalp anomalileri, epilepsi, işitme kaybı
Bardet-Biedl Sendromu	1/13.500-160.000	Otozomal/ oligogenik resesif	BBS1-BBS22	Erken başlangıçlı morbid obezite, cone-rod distrofi, postaksiyel polidaktili, sindaktili, genitoüriner anomaliler, hipogonadizm, öğrenme güçlüğü
Alström Sendromu	1/110.000-1.000.000	Otozomal resesif	*ALMS1*	Obezite, cone-rod distrofi, renal anomaliler, senseriyonöral işitme kaybı, boy kısalığı, kardiyomiyopati, hipogonadizm
Cohen Sendromu	<1/1.000.000	Otozomal resesif	VPS13B	Dismorfik yüz, mikrosefali, zeka geriliği, hipotoni, geç obezite, retinopati, geçici konjenital nötropeni, eklem laksitesi
16p11.2 mikro-delesyon Sendromu	-	Otozomal dominant	16p11.2 **(*SH2B1* genini kapsayan)**	Erken başlangıçlı morbid obezite, hipotoni, zeka geriliği, otizm, epilepsi, şizofreni
MEHMO Sendromu	<1/1.000.000	X-bağlı resesif	EIF2S3	**M**ental gerilik, **E**pilepsi, **H**ipogonadizm/ hipogenitelya, **M**ikrosefali, erken başlangıçlı morbid **O**bezite, dismorfik yüz
WAGR-O Sendromu	1/1.000.000	Otozomal dominant	11p13-p14.1 del **(*BDNF* genini kapsayan)**	**W**ilms tümörü, **A**nridia, **G**enitoüriner malformasyonlar (şüpheli genitalya), mental **R**etardasyon, **O**bezite, otizm
MOMO Sendromu	<1/1.000.000	Otozomal dominant	LINC00267	Makrosefali, **O**bezite, **M**akrosefali, **O**küler anomaliler, boy kısalığı, otizm

1. Prader- Willi Sendromu (PWS)

PWS en sık görülen obezite ilişkili sendromdur ve prevelansı 10.000-30.000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir. Doğumdan itibaren başlayan ağır hipotoni, beslenme güçlüğü ve kilo alamama sorunları 1 yaşından sonra hızla düzelerek yerini hiperfaji ve ciddi obezetiye bırakır. Çocukluk döneminde boy kısalığı, ciddi davranış problemleri ve öğrenme güçlüğü olabilir, ortalama IQ:65 civarındadır. Endokrin sorunlar arasında hipogonadizm (genelde santral kaynaklı) ve tip 2 diyabet görülmekle beraber, büyüme hormonu eksikliği, santral adrenal yetmezlik ve santral hipotiroidi de görülebilmektedir. Dismorfik klinik bulguları arasında; badem-göz, ince üst dudak, aşağı dönük ağız köşeleri, dar yüz, küçük el ve ayaklar, skolyoz ve genital hipoplazi (mikropenis, inmemiş testis, labial veya klitoral hipoplazi) sayılabilir (26).

PWS kromozom 15'in uzun kolundaki q11-q13 bölgesinin çeşitli nedenlerden dolayı fonksiyon kaybı sonucu oluşmaktadır. Bu nedenler arasında en sık paternal delesyonlar (%65-75), maternal uniparental dizomi (MUPD) (%20-30) ve daha nadir olarak yetersiz 'imprinting' (%1-3) yer almaktadır. PWS kliniğinden sorumlu olan 15q11-q13 bölgesinde bulunan ve paternal aktarılan en önemli genler MKRN3, MAGEL2, NDN ve SNURF-SNRPN'dir. Meydana gelen genetik hasara bağlı olarak ne kadar çok gen bölgesi etkileniyorsa hastalığın kliniği de o derece farklı veya ağır olmaktadır.

2. Bardet-Biedl Sendromu

Bardet-Biedl sendromu (BBS), otozomal resesif kalıtılan nadir bir siliyopatik sendromdur. Prevalansı yaklaşık 1/125.000 olarak bildirilmektedir, ancak toplumlar arasında değişiklik gösterebilmektedir. Kuzey Avrupa'da sıklık en fazla 1/160.000 iken akraba evliliğinin yoğun olduğu toplumlarda prevalansı 1/65.000'e kadar çıkabilmektedir. Erken başlangıçlı obezite, retinal distrofi, pigmenter retinopati, postaksiyel polidaktili, ekstremitelerde distrofi (sindaktili, brakidaktili), böbreğin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları, genitoüriner malformasyonlar (hipoplastik uterus/ overler, parsiyel/komplet vajinal atrezi vb), hipogonadizm ve öğrenme güçlüğü ile karakterizedir. Klinik bulguları aynı aile içinde bile farklı olabilen heterojen, pleiotropik bir sendromdur, otozomal resesif kalıtılmasına rağmen nadiren oligogenik kalıtım da olabilmektedir. BBS tanısı genellikle klinik bulgulara dayanmakla birlikte moleküler genetik testler ile tanı doğrulanabilmektedir . BBS'nin klinik tanısı, Beales ve ark. tarafından oluşturulan kriterlere göre en az dört majör özellik ya da üç majör ve en az iki minör özellik varlığına konulmaktadır (Tablo 2) (27).

Tablo 2. Bardet-Biedl Sendromu klinik tanı kriterleri *(Dört majör veya üç majöre ilaveten en az iki minör özellik gerekmektedir).*

Majör Özellikler	Minör Özellikler
• Rod-kon distrofisi	• Gelişme geriliği
• Polidaktili	• Strabismus/ katarakt
• Obezite	• Diyabetes mellitus
• Hipogonadizm (erkekte)	• Dental anomaliler
• Öğrenme güçlüğü	• Konjenital kalp hastalıkları
• Renal anomaliler	• Brakidaktili/ sindaktili
	• Ataksi/ zayıf koordinasyon
	• Poliüri/ polidipsi (Nefrojenik diabetes insipitus)

BBS, siliyer fonksiyonlarla ilişkili birçok proteini kodlayan BBS genlerindeki mutasyonlar sonucunda meydana gelmektedir. Bu sendrom siliyer disgenezi veya disfonksiyonu olması nedeniyle "siliyopatik sendrom" olarak adlandırılmaktadır. Şimdiye kadar 22 farklı genin BBS kliniğine sebep olduğu tespit edilmiştir. Bununla beraber hastaların yaklaşık %20'sinde mutasyon saptanamamaktadır. BBS ve diğer siliyopatilerde görülen erken başlangıçlı obezitenin gelişmesinde leptin sinyal yolağı patolojileri önemli rol oynamaktadır. Hipotalamik POMC nöronlarında bulunan silyaların spesifik kaybı leptin reseptör sonrası sinyalizasyonu bozmakta sonuç olarak hiperfaji ve obezite gelişmekte, serum leptin seviyelerinde ise artışa neden olmaktadır.
Setmelanotid, BBS'de başarıyla denemiş ve iştahın baskılanmasında ve kilo vermede oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (28). 2022 yılında FDA, EMA ve MHRA 6 yaşından büyük genetik olarak doğrulanmış BBS hastalarında setmelanotid kullanımını onaylamıştır.

Monogenik ve sendromik obeziteye tanısal yaklaşım

Özellikle erken başlangıçlı ve hiperfajinin eşlik ettiği çocukluk çağı obezitesinin (<5 yaş) monogenik olma olasılığı oldukça fazladır. Bunun yanında ailede akraba evliliğinin olması, anne veya babada erken başlangıçlı obezitenin varlığı bize monogenik obeziteyi düşündürecek diğer önemli özellikler arasında yer almaktadır. Tipik klinik veya laboratuvar bulgularının varlığında aday gen varsa Sanger sekanslama halen altın standart olarak kullanılmaktadır. Fakat iyi seçilmiş vakalarda bile tanı koyma oranı % 46 civarında kalmaktadır (29). Bu nedenle giderek yaygınlaşan ve ucuzlayan bir yöntem olarak Next generation sequencing (NGS) ön plana çıkmaktadır. Erken başlangıçlı obeziteye gelişim geriliği veya öğrenme güçlüğü eşlik ediyorsa olası delesyon ve duplikasyonları dışlamak adına ilk etapta kromozomal microarray yapmak daha akılcıl bir yaklaşım olabilir. En sık görülen obezite ilişkili sendromlardan biri olan PWS için spesifik FISH ve bir sonraki basamakta CHG microarray ve metilasyon çalışmaları yapılabilir.

Referanslar

1. Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. Endocr Rev. 2006; 27:710-18.
2. Funcke JB, von Schnurbein J, Lennerz B, et al. Monogenic forms of childhood obesity due to mutations in the leptin gene. Mol Cell Pediatr. 2014; 1:3
3. 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.
4. Wabitsch M, Funcke JB, Lennerz B et al. Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. N Engl J Med. 2015; 372:48-54.
5. Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, et al. Partial leptin deficiency and human adiposity. Nature. 2001; 414:34-5.
6. Clément 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.
7. Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8(12):960-970.
8. Doche ME, Bochukova EG, Su HW, et al. Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity. J Clin Invest. 2012; 122:4732-6.
9. Raffin-Sanson ML, de Keyzer Y, Bertagna X. Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. Eur J Endocrinol. 2003; 149:79-90.
10. Krude H, Biebermann H, Luck W, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. Nat Genet. 1998; 19:155-7.
11. Farooqi IS, Drop S, Clements A, et al. Heterozygosity for a POMC-null mutation and increased obesity risk in humans. Diabetes. 2006; 55:2549-53.
12. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. N Engl J Med. 2016; 375:240-6.
13. 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.
14. Martín MG, Lindberg I, Solorzano-Vargas, et al. Congenital proprotein convertase 1/3 deficiency causes malabsorptive diarrhea and other endocrinopathies in a pediatric cohort. Gastroenterology. 2013; 145:138-48.
15. Creemers JW, Choquet H, Stijnen P, et al. Heterozygous mutations causing partial prohormone convertase 1 deficiency contribute to human obesity. Diabetes. 2012; 6:383-90.
16. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, et al. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. Nat Genet. 1998; 20:111-2.
17. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. N Engl J Med. 2003; 348:1085-95.

18. Izumi K, Housam R, Kapadia C, et al. Endocrine phenotype of 6q16.1-q21 deletion involving SIM1 and Prader-Willi syndrome-like features. Am J Med Genet A. 2013; 161:3137-43.
19. Gray J, Yeo GSH, 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; 55:3366–71.
20. Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. Nat Neurosci. 2004; 7:1187-9.
21. Stutzmann F, Tan K, Vatin V, et al. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. Diabetes . 2008; 57:2511–2518.
22. Nordang GBN, Busk ØL, Tveten K, et all. Next-generation sequencing of the monogenic obesity genes LEP, LEPR, MC4R, PCSK1 and POMC in a Norwegian cohort of patients with morbid obesity and normal weight controls. Mol Genet Metab. 2017; 121:51-56.
23. Foucan L, Larifla L, Durand E, et al. High Prevalence of Rare Monogenic Forms of Obesity in Obese Guadeloupean Afro-Caribbean Children. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:539-545.
24. Akıncı A, Turkkahraman D, Tekedereli I, et al. Novel Mutations in Obesity-Related Genes in Turkish Children with Non-Syndromic Early Onset Severe Obesity: A Multicentre Study. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2019; 11:341-349.
25. Geets E, Meuwissen MEC, Van Hul W. Clinical, molecular genetics and therapeutic aspects of syndromic obesity. Clin Genet. 2019; 95(1): 23-40
26. Angulo M. A., Butler M. G., Cataletto M. E. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. J Endocrinol Invest. 2015; 38: 1249–1263.
27. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, et al. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. J Med Genet. 1999; 36:437-46.
28. Forsythe E, Haws RM, Argente J, et al. Quality of life improvements following one year of setmelanotide in children and adult patients with Bardet-Biedl syndrome: phase 3 trial results. Orphanet J Rare Dis. 2023; 16;18(1):12.
29. Shashi V, McConkie-Rosell A, Rosell B, Schoch K, Vellore K, McDonald M, et al. The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders. Genet Med. 2014;16:176-182.