

Klinické a genetické aspekty monogénovej obezity

D. Lesayová^{1,2}, J. Staník^{1,2}, D. Gašperíková^{1,3}, I. Klimeš^{1,3}

¹ DIABGENE a Laboratórium diabetu a porúch metabolizmu ÚEE SAV Bratislava, Slovenská republika, vedúci prof. MUDr. Iwar Klimeš, DrSc.

² I. detská klinika Lekárskej fakulty UK a Dérerovej FNŠP Bratislava, Slovenská republika, prednostka doc. MUDr. Oľga Červeňová, CSc.

³ Molekulárno-medicínske centrum SAV Bratislava, Slovenská republika, riaditeľ MUDr. Richard Imrich, PhD.

Súhrn: Vysoký nárast prevalence obezity vo všetkých vekových kategóriách predstavuje v súčasnosti jeden z veľkých medicínskych problémov. Poznanie skutočnej etiológie obezity umožňuje individualizáciu prístupu k pacientovi a je nevyhnutným predpokladom na zvolenie cieleného manažmentu a liečby pacienta. Popri najväčšej skupine s polygénovým typom dedičnosti sú počtom nezanedbateľní aj pacienti s tzv. „syndrómovou obezitou“, kde obezita je iba jedným z klinických príznakov pri danom syndróme a obezita vznikajúca na monogénovom podklade, kde obezita je hlavným a dominantným príznakom (pacienti s mutáciami pre leptín, leptínový receptor, pro-opiomelano-kortín, prohormón konvertázu 1, melanokortínový receptor 4, mozgový neurotropný faktor a tyrozín kinázový receptor B). Táto skupina predstavuje približne 3–4% pacientov s obezitou. Predkladaný prehľadový článok prináša pohľad na najnovšie poznatky o genetike, klinických prejavoch, diagnostike a liečbe týchto ochorení.

Kľúčové slová: prevalence obezity – polygénový typ dedičnosti obezity – monogénová obezita

Clinical and genetic aspects of monogenic obesity

Summary: High prevalence of obesity in all of age categories is currently one of the biggest problem in medicine. Identification of etiology of obesity can individualise an approach to the patient and it is essential for choosing a target management and therapy. Beside the largest group with polygenic inheritance are clinically important also patients with “syndromic obesity”, where obesity is only one of the signs and monogenic obesity, where obesity is the major clinical phenotype (patients with mutations in gene for leptin, leptine receptor, prohormone convertase 1, melanocortine receptor 4, brain-derived neurotropic factor and tyrosin kinase receptor B). The monogenic obesity includes 3–4% of all patients with obesity. This review article brings newest insight on genetics, clinical manifestation, diagnostics and therapy of these diseases.

Key words: prevalence of obesity – polygenic hereditability of obesity – monogenic obesity

Nárast prevalence obezity v nedávnej minulosti bol spájaný najmä s environmentálnymi, socioekonomickými a behaviorálnymi faktormi. V posledných rokoch sa však jednoznačne ukazuje, že telesný tuk a telesná hmotnosť, a teda aj „náchylnosť“ k vzniku obezity sú vo veľkej miere podmienené najmä genetickou výbavou jedinca [1,2]. Podľa najnovších štúdií sa predpokladá, že genetické faktory zodpovedajú až za 64–84% výslednej hodnoty BMI [3–5].

Z hľadiska výskumu obezity a jej súvislosti s genetickou výbavou jedinca sú nepochybne najvýznamnejšie štúdie monozygotných dvojčiek a tzv. „adopčné štúdie“ vychádzajúce z faktu, že adoptované deti majú s adoptívnymi rodičmi spoločné iba environmentálne faktory, kým s biologickými rodičmi iba genetické faktory. Jedna z najväčších takýchto štúdií bola usku-

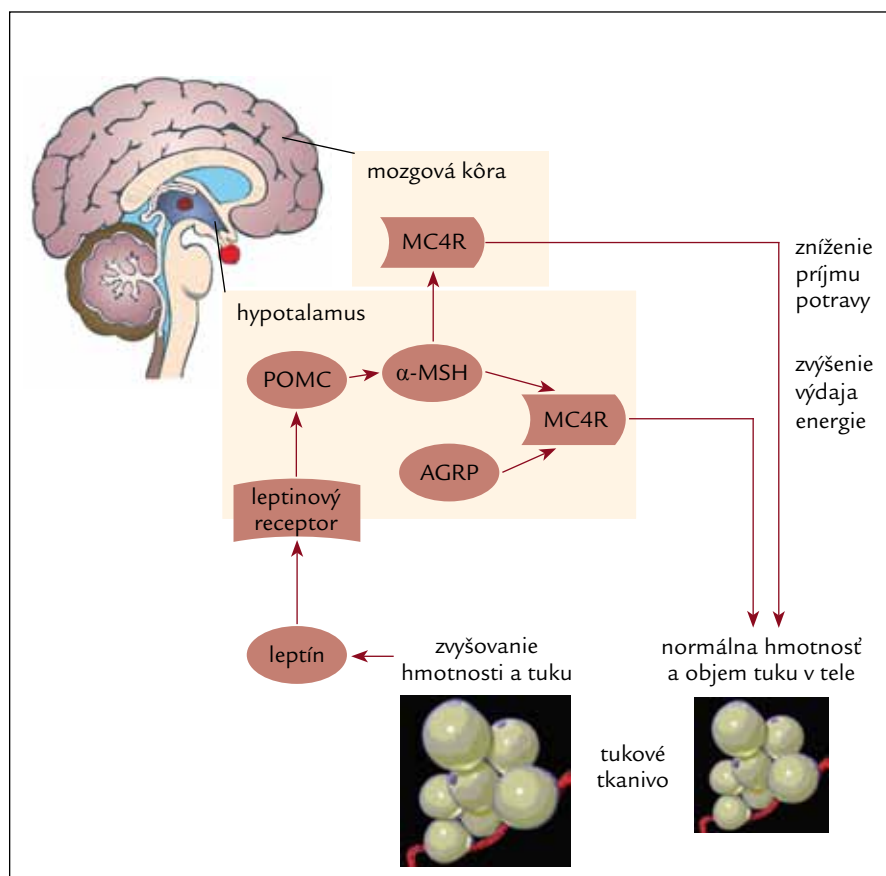
točená v Dánsku a dokázala štatisticky významnú koreláciu medzi BMI adoptovaných detí a ich biologickými rodičmi, ale iba minimálnu koreláciu medzi adoptovanými deťmi a ich adoptívnymi rodičmi [6].

V súčasnosti možno obezitu z genetického hľadiska klasifikovať ako:

- **polygénovú** (tzv. bežný typ obezity) – na jej vzniku sa zúčastňuje viacero génov, pričom tieto gény jednotlivo majú iba malý efekt na telesnú hmotnosť [7,8]. Kumulatívny efekt génov sa stáva významným vtedy, keď je prítomná interakcia s faktormi prostredia (prejedanie sa, redukcia telesnej aktivity, hormonálne zmeny a socioekonomické faktory predisponujúce k ich fenotypovej expresii) [7–9].
- **syndrómovú** – asociovanú s niektorými geneticky podmienenými syndrómami, vznikajúcimi v dôsledku malých genetických defektov alebo

abnormalít chromozómov. Ide o 20 až 30 ochorení, kde obezita je iba jedným z klinických príznakov [20]. Častá je asociácia s mentálnou retardáciou, dysmorfnými črtami a orgánovo špecifickými vývojovými abnormalitami (tzv. pleiotropné syndrómy) [10]. Do tejto skupiny patrí Praderov Williho syndróm [11], Bardetov Biedlov syndróm, Alströmov syndróm, Cohenov syndróm a iné.

- **monogénovú** – vznikajúcu na podklade mutácie v jednom z 11 v súčasnosti známych génov [12–14] (pričom sa neustále identifikujú ďalšie [1,15,16]) a kde obezita predstavuje hlavný klinický príznak. Jedinci s touto mutáciou majú normálny vývoj a nie sú u nich prítomné dysmorfické črty (na rozdiel od syndrómových obezít) [3]. Častá je asociácia s poruchami správania a endokrinnými poruchami [17].



Obr. 1. Úloha leptín-melanokortínovej osi pri regulácii telesnej hmotnosti [24].

Leptín je secernovaný adipocytmi a jeho koncentrácia (za normálnych okolností) pozitívne koreluje s množstvom telesného tuku. Leptín sa naväzuje na receptory v hypotalame a aktivuje niekoľko ďalších ciest, zahŕňajúcich aj expresiu POMC v nucleu arcuatus v hypotalame. Aktivácia MC4R peptidmi vznikajúcimi štiepením POMC (α -MSH) vedie k redukcii príjmu potravy a zvýšenému energetickému výdaju, čo vedie k udržaniu telesnej hmotnosti. MC4R je inhibovaný AGRP (agouti-relatid peptidom), ktorý sa tiež produkuje v hypotalame.

Monogénová obezita

Monogénová obezita je podmienená mutáciou v jednom z 11 doteraz známych génov [13,16]. Patofyziológia excesívneho ukladania tuku u monogénových obezít je pomerne dobre objasnená: v dôsledku mutácie dochádza k narušeniu leptín-melanokortínovej osi [18,19], ktorá zohráva veľmi dôležitú úlohu v neuronálnej kontrole pocitu sýtosti a hladu, teda udržiavaní energetickej homeostázy organizmu (obr. 1) [20,21].

Na základe miesta porušenia leptín-melanokortínovej osi možno rozdeliť obezitu (Klasifikácia monogénovej obezity podľa Farooqiovej a Ichiharu [22,23]) na obezitu spôsobenú:

1. mutáciou génu pre leptín a mutáciou leptínového receptora

2. mutáciou POMC (proopiomelanokortín)
3. mutáciou PC1 (prohormón konvertný 1)
4. mutáciou MC4R (melanokortínový receptor 4)
5. mutáciou BDNF (mozgový neurotrofný faktor) a jeho receptora TrkB (tyrozín kinázový receptor B)

Podľa odhadov monogénovo podmienená obezita sa vyskytuje u 3–4% všetkých obéznych pacientov [12,17]. V porovnaní s polygénovo podmienenou obezitou teda tvorí jej menšiu časť [16], ale jej diagnostika je dôležitá vzhľadom na špecifickú liečbu a manažment.

Genetický podklad monogénovej obezity

Gény, ktorých mutácie sa zúčastňujú na rozvoji monogénovej obezity, sa nachádzajú na autozómoch. Dedičnosť väčšiny týchto ochorení je autozómovo recesívna [25], pričom homozygoti (alebo zložení heterozygoti) majú plne rozvinutý klinický obraz s obezitou závažného stupňa vznikajúcou vo včasnom detstve [16]. Dedičnosť mutácií MC4R je autozómovo kodominantná [16,26], kde úplný klinický obraz je už pri mutáciách v heterozygotnej forme s tým, že homozygoti majú len väčšiu intenzitu príznakov. Mutácie génov majú väčšinou charakter bodových mutácií (zámena nukleotidov, delécie, inzercie) [27–29].

Klinické príznaky

Jednotlivé podtypy monogénovej obezity majú viaceré spoločné príznaky [3], a to: obezita ťažkého stupňa začínajúca v detstve, pozitívna rodinná anamnéza obezity a častá asociácia s endokrinopatiami. Klinická závažnosť a čas nástupu týchto príznakov závisí aj od mutovaného génu (tab. 1).

1. Mutácie génu pre leptín – deficit leptínu

Leptín (LEP) je proteín produkovaný tukovým tkanivom a pôsobí ako aferentný signál sýtosti, čím sa podieľa na regulácii telesnej hmotnosti [30]. Jeho hladina pozitívne koreluje s množstvom tukového tkaniva v organizme. Okrem toho ovplyvňuje aj ďalšie neuroendokrinné systémy asociované s fertilitou a pubertou [30,31].

Gén pre leptín je lokalizovaný na 7. chromozóme tzv. ob génu. Pre mutácie leptínového génu je charakteristický autozómovo recesívny typ dedičnosti s vyššou prevalenciou homozygotov v príbuzenských manželstvách.

Homozygoti pre mutáciu leptínového génu sa rodia s normálnou pôrodnou hmotnosťou, avšak v dôsledku konštantnej hyperfágie od prvých dní života dochádza v prvých mesiacoch k rozvoju morbidnej obezity [32]. Pa-

Tab. 1. Znak monogénovo podmienených typov obezity. Modifikované podľa [10].

	Obezita	Kompozícia tela	Rast	Puberta	Sekrécia inzulínu	Tyreoidálna os	Adrenálna os	Iné
LEP	ťažká, prudké stúpanie hmotnosti od prvých dní života	selektívna depozícia tukového tkaniva	normálny	hypogonadotropný hypogonadizmus	mierna hyperinzulinémia	hypotalamický hypotyroidizmus	normálna	poruchy imunity poruchy sympatiky
LEPR	ťažká, prudké stúpanie hmotnosti od prvých dní života	selektívna depozícia tukového tkaniva	znížený	hypogonadotropný hypogonadizmus	hyperinzulinizmus	hypotalamický hypotyroidizmus	normálna	emočná labilita poruchy správania
POMC	ťažká, stúpanie hmotnosti od prvých mesiacov života	nepopísané	nepopísané	normálny priebeh	nepopísané	zvýšená hladina TSH, nízka hladina fT4	hypokorticismus s hypoglykémiami po narodení	bledá pokožka červené vlasy u belochov prolongovaný ikterus poruchy imunity
PC1	ťažká, stúpanie hmotnosti od prvých mesiacov života	nepopísané	nepopísané	hypogonadotropný hypogonadizmus	hypoinzulinémia	normálna	hypokorticismus	neonatálna diarhea postprandiálna hypoglykémia
MC4R	skorý začiatok, variabilný stupeň obezity	zvyšovanie tukovej aj netukovej hmoty	zvýšený	normálny priebeh	hyperinzulinizmus	normálna	normálna	zvýšená kostná denzita
BDNF	nepopísané	nepopísané	nepopísané	nepopísané	nepopísané	nepopísané	nepopísané	psychomotorická retardácia porucha pamäti a učenia sa

cienti majú pritom normálny rast a normálne hodnoty IGF-1 [33]. Súčasťou klinického obrazu deficitu leptínu je hyperinzulinémia (dôsledok zvýšeného množstva telesného tuku, pričom k manifestácii diabetu dochádza až v 3.–4. dekáde života [31,32,34]), hypotalamický hypotyroidizmus, časté infekcie v detskom veku (v dôsledku zníženia počtu a poruchy funkcie T-lymfocytov [35]) a oneskorený nástup puberty s poruchou fertility (leptín v súčinnosti s hormonálnymi faktormi hrá dôležitú úlohu v inicializácii puberty). Špecifickým príznakom tejto mutácie sú dysfunkcie sympatického nervového systému.

U týchto pacientov sa fenotyp môže vekom meniť a v niektorých prípadoch dochádza oneskorene k nástupu puberty a normalizácii imunitného systému a tyreoidálnej osi [36].

U **heterozygotov** pre mutáciu v géne kódujúcom leptín je hladina leptínu signifikantne znížená, avšak táto stačí na zachovanie normálnej tyreoidálnej funkcie, iniciáciu puberty a zachovanie plodnosti [37].

Terapia jedincov s deficitom leptínu je možná prostredníctvom **ľudského rekombinantného leptínu** podávaného vo forme subkutánnych injekcií [35]. Efekt leptínu sa neprejavuje iba významnou stratou telesnej hmotnosti so znížením hyperfágie v prvých mesiacoch podávania, ale aj poklesom hladín inzulínu, úprave glykémie, lipidového spektra [38] ako aj k zlepšeniu imunitnej funkcie organizmu [22,31]. Podávanie leptínu umožňuje tiež primeraný nástup puberty.

2. Mutácie leptínového receptora

Gén pre **leptínový receptor** (LEPR) sa nachádza na chromozóme 1p31.

Receptory pre leptín sú široko distribuované v tele [39].

Klinické príznaky pri mutácii leptínového receptora sú podobné ako pri samotnom deficite leptínu, líšia sa však tým, že pacienti majú znížený lineárny rast so zníženou bazálnou aj stimulovanou sekréciou rastového hormónu a nižšími hladinami IGF-1. Zaznamenaná bola aj emočná labilita, poruchy správania, nie však mentálna retardácia. Celkový stupeň obezity a klinických príznakov je nižší ako pri deficite leptínu [33].

Výskyt homozygotov a zložených heterozygotov pre mutácie leptínového receptora je relatívne vysoký; tvoria až 3% spomedzi detí s hyperfágiou a včasným rozvojom obezity [20,33].

Liečba u pacientov s mutáciou génu pre leptínový receptor spočíva v pre-

vencii vzniku morbidnej obezity, diétnom manažmente a korekcii endokrinopatií [33,36]. Podávanie leptínu je vzhľadom na poškodenie receptora neúčinné [20].

3. Mutácie v géne pre pro-opiomelanokortín

Gén pre proopiomelanokortín (POMC), skladajúci sa z 3 exónov, je lokalizovaný na chromozóme 2p23.3. Jeho **produkt – pro-opiomelanokortín** – je štiepený prohormón konvertázou 1 (PC1) a prohormón konvertázou 2 (PC2) na biologicky aktívne peptidy – v adenohipofýze na N-terminálny peptid, ACTH, β -lipotropný hormón [40], v hypotalame je štiepený PC2 (v súčinnosti s PC1) na melanokortínové hormóny α , β , γ -MSH [41]. Melanokortíny sa navádzujú na MC3 alebo MC4 receptory, čím sa zapájajú do leptín-melanokortínovej osi a regulujú energetickú homeostázu organizmu [42].

U pacientov s týmto typom **mutácie** okrem rozvoja obezity v priebehu prvých rokov života dochádza v dôsledku deficitu ACTH už v neonatálnom období k rozvoju adrenálnej krízy. V súvislosti s nedostatkom MSH je pre ľudí postihnutých touto mutáciou takisto typická bledá pokožka a červené vlasy [43].

Okrem opísaných príznakov majú pacienti s POMC deficitom aj zvýšenú hladinu TSH a hranične nízky voľný tyroxín, pričom TRH stimulačný test je v norme [27]. Pacienti majú aj zvýšenú náchylnosť k infekciám.

Heterozygotné mutácie nemusia nutne viesť ku vzniku vyššie opísaného fenotypu a deficitu kortizolu, skôr predisponujú k obezite pri tzv. „obezitogénnom prostredí“ [27].

Terapia. Postihnutí jedinci veľmi dobre reagujú na suplementáciu kortikoidov. Nakoľko sa predpokladá, že β -MSH je najdôležitejší ligand MC4R, realistickou možnosťou budúcnosti sú analógy β -MSH [16] alebo samotný proopiomelanokortín, podávaný periférne a prechádzajúci do centrálného nervového systému [36].

4. Mutácie v géne kódujúcom prohormón konvertázu 1

Prohormón konvertáza 1 (PC1) štiepi prohormóny (POMC, proglukagón, proinzulín) na aktívne hormóny [41,44]. Predpokladá sa, že PC1 sa okrem hypofýzy a hypotalamu nachádza aj v enteroendokrinných bunkách a hrá zásadnú úlohu v absorpčnej schopnosti tenkého čreva [45].

Dominantným príznakom u väčšiny pacientov s deficitom PC1 je ťažká refraktérna neonatálna **hnačka** malabsorbčného typu [46] – teda skôr neprospievanie v prvom roku života. Neskôr popri obezite dominuje hypokortizolémia a veľmi typická postprandiálna hypoglykémia, hypoinzulínemia so zvýšenými hladinami proinzulínu v plazme [10,47].

Pacienti majú aj hypotalamický hypogonadizmus a sú infertilní [48].

5. Mutácie génu pre melanokortínový receptor 4

Ľudský **melanokortínový receptor 4 (MC4R)** je kódovaný génom skladajúcim sa z jedného exónu, lokalizovaným na chromozóme 18q22 [49,50]. Funkcia MC4 receptoru spočíva v ovplyvňovaní centra sýtosti v hypotalame, vo vytváraní správnej odpovede organizmu na príjem vysoko tukovej stravy s udržiavaním pocitu sýtosti, zvyšovaním metabolizmu a termogenézy [51,52]. Zúčastňuje sa aj na regulácii kardiovaskulárneho systému, glukózovej a lipidovej homeostázy, reprodukčných a sexuálnych funkciách, ako aj vnímania bolesti a strachu [53].

Pacienti s **mutáciou MC4R** majú normálnu pôrodnú hmotnosť, ale v dôsledku hyperfágie sa rozvíja obezita v prvom roku života [54–56]. V priebehu detstva majú akcelarový rast (zvyčajne nad 97. percentil) [57,58], pričom sa zvyšuje tuková aj netuková hmota ako aj denzita kostí [54]. Býva prítomný hyperinzulinizmus, ale väčšina pacientov nemá porušenie tolerancie glukózy [54]. Pubertálny vývoj a fertilita je v norme [59] a vývojové, intelektuálne, behaviorálne problémy

ani dysmorfne črty sa nevyskytujú [55]. Rozdielom oproti iným typom obezity je, že nosiči mutácií MC4R nemávajú hypertenziu [60]. MC4R sa totiž podieľa aj na aktivácii sympatického nervového systému, ktorý je vo veľkej miere zodpovedný za rozvoj hypertenzie [61]. Pacienti s homozygotnou formou mutácie majú závažnejší klinický prejav než heterozygoti [54].

Prevalencia. Mutácia MC4R predstavuje **najčastejšie sa vyskytujúcu formu monogénovej obezity**. V Európe je najvyššia prevalencia popisovaná v Anglicku, kde sa mutácia vyskytuje u 5,8% obéznych detí, v ostatných krajinách Európy sa prevalencia pohybuje medzi 0,5% (Taliansko) a 2,6% (Francúzsko). V českej populácii je popisovaná prevalencia MC4R u obéznych detí a adolescentov 2,4% [62].

Liečba. V poslednom čase sa venovalo množstvo výskumných tímov vytvoreniu efektívnych látok pôsobiacich na báze agonistov melanokortínového receptora 3 a 4 [53,63]. Všeobecne akceptovaným endogénnym agonistom MC4 receptoru bol doteraz α -MSH (α -melanocyty-stimulujúci hormón), preto sa väčšina výskumov upriamila na vývoj vhodnej terapeutickú látku s touto funkciou. Až neskôr sa ukázalo, že túto funkciu lepšie spĺňa β -MSH (tzv. peptid 6), ktorý predstavuje potentného agonistu MC3 a MC4 receptorov s redukovanou aktivitou na MC1 receptor a inaktivitou voči MC5 receptoru. Ukázalo sa, že subkutánna alebo intracerebrálna aplikácia β -MSH u potkanov jednoznačne spôsobuje pokles hmotnosti, úpravu energetickej rovnováhy a zvýšenie spotreby tuku – avšak u potkanov, kde obezita bola spôsobená diétou, nie u homozygotných mutácií MC4 receptoru. To súčasne ale predstavuje pravdepodobne určitú šancu pre heterozygotov tejto mutácie a takisto je možné, že tieto látky sa budú ďalej rozvíjať a v budúcnosti sa môžu používať u ľudí s polygénovým typom obezity („tzv. bežná obezita“).

Napriek tomu, že v súčasnosti teda nie je možnosť kauzálny liečby u ľudí

postihnutých touto mutáciou – skorá diagnostika je veľmi dôležitá, nakoľko pri tomto type obezity je nutná agresívna symptomatická liečba vo forme režimových opatrení, keďže pacienti nemajú navodený pocit sýtosti po jedle pre nefunkčnú leptín-melanokortínovú os, je nutná dôsledná limitácia prísunu potravy [64] už od skorého detstva, aby sa tak predišlo vzniku morbidnej obezity a jej komplikácií [65].

6. Mutácia mozgového neurotrofného faktora a tyrozín kinázového receptora (brain derived neurotrophic factor – BDNF, tyrosine kinase receptor B – TRKB) BDNF je neurálny rastový faktor, ktorý sa naväzuje na tyrozín kinázový receptor B, reguluje vývoj neurónov a modu-

luje plasticitu synáps, čo zohráva dôležitú úlohu v pamäťových funkciách a učení sa [66]. Expresia BDNF v hypotalame je regulovaná nutričným statusom [67].

Pacienti s mutáciou v BDNF/TRkB majú retardáciu psychomotorického vývoja, poruchu krátkodobej pamäte a poruchy správania, emočnú labilitu a porušené vnímanie bolesti [68].

Tab. 2. Kritériá zaradenia do DNA diagnostiky.

obezita ťažkého stupňa

- u dospelých BMI nad 30 kg/m², u detí BMI nad 97. percentilom, resp. odchýlka BMI vyššia ako 2,5 sigma pre daný vek

obezita s hyperfágiou začínajúca v detstve

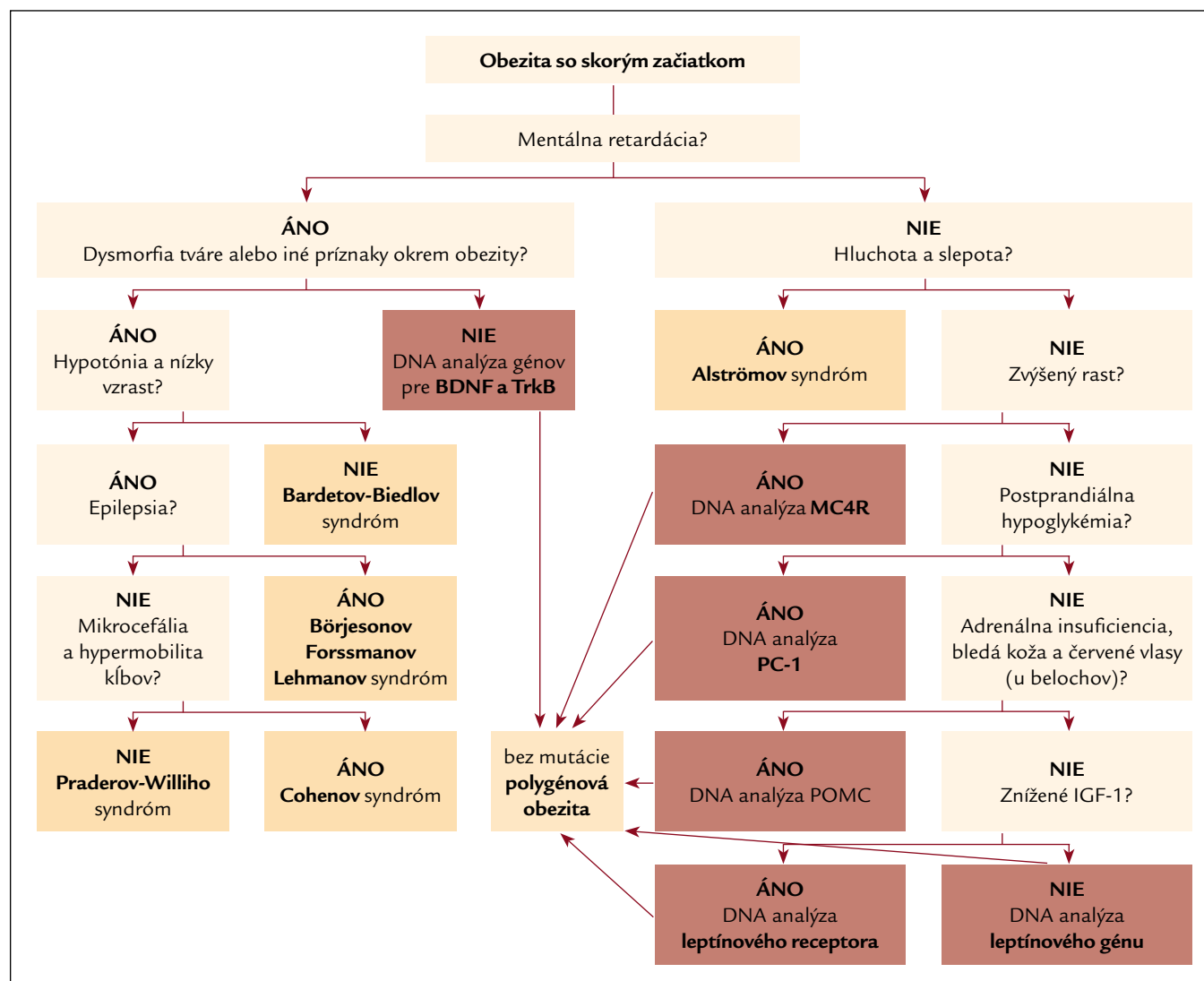
- najčastejšie v prvých mesiacoch až rokoch života (0–10 rokov)

pozitívna rodinná anamnéza

- obezita v rodine so začiatkom v detstve

asociácia s endokrinopatiami

- hypogonadotropný hypogonadizmus, hypotalamický hypotyreoidizmus, hyperinzulinémia



Obr. 2. Diferenciálno-diagnostický postup pri obezite so skorým začiatkom.

Význam DNA diagnostiky monogénovej obezity

Poznanie skutočnej etiológie obezity (obr. 2) je dôležité nielen z klasifikačného hľadiska, ale umožňuje poskytnutie viacerých dôležitých informácií pre pacienta ako aj pre ošetrojúceho lekára.

Najlákavejšou je **možnosť kauzálnej liečby**, ktorá v súčasnosti prichádza do úvahy pri mutáciách génu pre leptín. Ostatné formy monogénovej obezity zatiaľ možnosť farmakologickej liečby nemajú, ale v blízkej budúcnosti je možné predpokladať ich objavenie sa. V každom prípade je nepochybne dôležitý včasný záchyt takéhoto pacienta s možnosťou edukácie rodičov a pacienta, správnych režimových opatrení a tým pádom prevencii vzniku morbidnej obezity a jej komplikácií [65].

DNA diagnostika umožňuje aj genetické poradenstvo, nakoľko ide o ochorenia s rodinným výskytom (často z príbuzenských manželstiev).

Pri splnení kritérií (tab. 2) sa prosím obráťte na www.diabgene.sk, kde nájdete aj dotazník monogénovej obezity a formulár súhlasu s DNA analýzou. Kontaktný e-mail: daniela.gasperikova@savba.sk.

Podakování

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci operačného programu Výskum a vývoj pre projekt: Transfer poznatkov genetického endokrinologického výskumu do klinickej praxe (26240220051), spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Literatúra

- Farooqi S. Obesity genes-it's all about the parents! *Cell Metab* 2009; 9: 487-488.
- Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev* 2006; 27: 710-718.
- Farooqi S, O'Rahilly S. New advances in the genetics of early onset obesity. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 1149-1152.
- Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997; 27: 325-351.
- 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.
- Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986; 314: 193-198.
- Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet* 2009; 41: 25-34.
- Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 297-310.
- Hetherington MM, Cecil JE. Gene-environment interactions in obesity. *Forum Nutr* 2010; 63: 195-203.
- O'Rahilly S, Farooqi S. Genetics of obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361: 1095-1105.
- Santos VM, Henrique de Paula F, Osterne EM et al. Morbid obesity in an adolescent with Prader-Willi syndrome. *Rev Med Chil* 2009; 137: 264-268.
- Ranadive SA, Vaisse C. Lessons from extreme human obesity: monogenic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 733-751.
- Tolson KP, Gemelli T, Gautron L et al. Postnatal Sim1 deficiency causes hyperphagic obesity and reduced Mc4r and oxytocin expression. *J Neurosci* 2010; 30: 3803-3812.
- Perrone L, Marzuillo P, Grandone A et al. Chromosome 16p11.2 deletions: another piece in the genetic puzzle of childhood obesity. *Ital J Pediatr* 2010; 36: 43.
- de Smith AJ, Purmann C, Walters RG et al. A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 3257-3265.
- Farooqi S, O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 569-577.
- Farooqi S, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med* 2005; 56: 443-458.
- Hochberg I, Hochberg Z. Hypothalamic obesity. *Endocr Dev* 2010; 17: 185-196.
- Bochukova EG, Huang N, Keogh J et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010; 463: 666-670.
- Lee YS. The role of leptin-melanocortin system and human weight regulation: lessons from experiments of nature. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 34-41.
- Coll AP, Farooqi S, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell* 2007; 129: 251-262.
- Farooqi S. Monogenic human obesity. *Front Horm Res* 2008; 36: 1-11.
- Ichihara S, Yamada Y. Genetic factors for human obesity. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1086-1098.
- Krude H, Grüters A. Implications of proopiomelanocortin (POMC) mutations in humans: the POMC deficiency syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 15-22.
- Kimber W, Peelman F, Prieur X et al. Functional characterization of naturally occurring pathogenic mutations in the human leptin receptor. *Endocrinology* 2008; 149: 6043-6052.
- Tan K, Pogozheva ID, Yeo GS et al. Functional characterization and structural modeling of obesity associated mutations in the melanocortin 4 receptor. *Endocrinology* 2009; 150: 114-125.
- Creemers JW, Lee YS, Oliver RL et al. Mutations in the amino-terminal region of proopiomelanocortin (POMC) in patients with early-onset obesity impair POMC sorting to the regulated secretory pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4494-4499.
- Tan K, Pogozheva ID, Yeo GS et al. Functional characterization and structural modeling of obesity-associated mutations in the Melanocortin 4 Receptor. *Endocrinology* 2009; 150: 114-125.
- Kimber W, Peelman F, Prieur X et al. Functional characterisation of naturally occurring pathogenic mutations in the human leptin receptor. *Endocrinology* 2008; 149: 6043-6052.
- Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J et al. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 2007; 317: 1355.
- Farooqi S, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 980S-984S.
- Farooqi S, Jebb SA, Langmack G et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-884.
- Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007; 356: 237-247.
- Farooqi S. Insights from the genetics of severe childhood obesity. *Horm Res* 2007; 68 (Suppl 5): 5-7.
- 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: 1093-1103.
- Oswal A, Yeo GS. The leptin melanocortin pathway and the control of body weight: lessons from human and murine genetics. *Obes Rev* 2007; 8: 293-306.

37. Farooqi IS. Monogenic human obesity syndromes. *Prog Brain Res* 2006; 153: 119–125.
38. Prieur X, Tung YC, Griffin JL et al. Leptin regulates peripheral lipid metabolism primarily through central effects on food intake. *Endocrinology* 2008; 149: 5432–5439.
39. Guerra B, Santana A, Fuentes T et al. Leptin receptors in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2007; 102: 1786–1792.
40. Chan LF, Webb TR, Chung TT et al. MRAP and MRAP2 are bidirectional regulators of the melanocortin receptor family. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 6146–6151.
41. Bicknell AB. The tissue-specific processing of pro-opiomelanocortin. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 692–699.
42. Coll AP, Farooqi IS, Challis BG et al. Proopiomelanocortin and energy balance: insights from human and murine genetics. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2557–2562.
43. 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: 155–157.
44. Nilni EA. Regulation of prohormone convertases in hypothalamic neurons: implications for prothyrotropin-releasing hormone and proopiomelanocortin. *Endocrinology* 2007; 148: 4191–4200.
45. Bataille D. Pro-protein convertases in intermediary metabolism: islet hormones, brain/gut hormones and integrated physiology. *J Mol Med* 2007; 85: 673–684.
46. Jackson RS, Creemers JW, Farooqi IS et al. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *J Clin Invest* 2003; 112: 1550–1560.
47. O'Rahilly S, Farooqi IS. Human obesity as a heritable disorder of the central control of energy balance. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32 (Suppl 7): S55–S61.
48. Farooqi IS, Volders K, Stanhope R et al. Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3369–3373.
49. Sundaramurthy D, Campbell DA, Leek JP et al. Assignment of the melanocortin 4 receptor (MC4R) gene to human chromosome band 18q22 by in situ hybridisation and radiation hybrid mapping. *Cytogenet Cell Genet* 1998; 82: 97–98.
50. Alfieri A, Pasanis F, Salzano S et al. Functional analysis of melanocortin-4-receptor mutants identified in severely obese subjects living in Southern Italy. *Gene* 2010; 457: 35–41.
51. Chai B, Li JY, Zhang W et al. Melanocortin-4 receptor activation inhibits c-Jun N-terminal kinase activity and promotes insulin signaling. *Peptides* 2009; 30: 1098–1104.
52. Masuzaki H, Tanaka T, Ebihara K et al. Hypothalamic melanocortin signaling and leptin resistance – perspective of therapeutic application for obesity-diabetes syndrome. *Peptides* 2009; 30: 1383–1386.
53. Tao YX. The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 2010; 31: 506–543.
54. 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: 1085–1095.
55. Lee YS, Poh LK, Kek BL et al. Novel melanocortin 4 receptor gene mutations in severely obese children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 529–535.
56. Petry CJ, López-Bermejo A, Díaz M et al. Association between a common variant near MC4R and change in body mass index develops by two weeks of age. *Horm Res Paediatr* 2010; 73: 275–280.
57. Rettenbacher E, Tarnow P, Brumm H et al. A novel non-synonymous mutation in the melanocortin-4 receptor gene (MC4R) in a 2-year-old Austrian girl with extreme obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 7–12.
58. Wangenstein T, Kolsgaard ML, Mattingdal M et al. Mutations in the melanocortin 4 receptor (MC4R) gene in obese patients in Norway. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 266–273.
59. 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.
60. Maier T, Hoyer J. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 674–677.
61. Sayk F, Heutling D, Dodt C et al. Sympathetic function in human carriers of melanocortin-4 receptor gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1998–2002.
62. Hainerova I, Larsen LH, Holst B et al. Melanocortin 4 receptor mutations in obese Czech children: studies of prevalence, phenotype development, weight reduction response, and functional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3689–3696.
63. Szeewczyk JR, Laudeman CP, Sammond DM et al. A concise synthesis of 1,4-dihydro-[1,4]diazepine-5,7-dione, a novel 7-TM receptor ligand core structure with melanocortin receptor agonist activity. *Bioorg Med Chem* 2010; 18: 1822–1833.
64. Reinehr T, Hebebrand J, Friedel S et al. Lifestyle intervention in obese children with variations in the melanocortin 4 receptor gene. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 382–389.
65. Loos RJ, Rankinen T, Tremblay A et al. Melanocortin-4 receptor gene and physical activity in the Quebec Family Study. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 420–428.
66. Price RD, Milne SA, Sharkey J et al. Advances in small molecules promoting neurotrophic function. *Pharmacol Ther* 2007; 115: 292–306.
67. Dhillon WS. Appetite regulation: an overview. *Thyroid* 2007; 17: 433–445.
68. 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: 3366–3371.

prof. MUDr. Iwar Klimeš, DrSc.

www.sav.sk

e-mail: iwar.klimes@savba.sk

Doručeno do redakcie: 28. 6. 2010