ETIOPATOGENEZA I PATOFIZJOLOGIA OTYŁOŚCI JAKO CHOROBY XXI WIEKU

ETIOPATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGY OF OBESITY AS A DISEASE OF THE 21ST CENTURY

Małgorzata TĄPOLSKA, Maciej SPAŁEK, Maciej OWECKI

Streszczenie: Tkanka tłuszczowa pełni w organizmie ludzkim wiele funkcji: magazynującą, poprzez gromadzenie tłuszczu w postaci triglicerydów, metaboliczną, termoizolacyjną czy immunomodulującą poprzez wydzielanie licznych cząsteczek zwanych adipocytokinami, wśród których znajdują się: czynnik martwicy guza, interleukina 1, 6, 10, adiponektyna, leptyna, rezysytyna i wiele innych. Z uwagi na tak szeroki zakres wydzielanych cząsteczek tkankę tłuszczową uznaje się za ważny narząd endokrynny. Tkanka tłuszczowa charakteryzuje się również dużą dynamiką, wynikającą z różnicowania i proliferacji preadipocytów, a w wyniku hiperplazji może doprowadzić do rozwoju nadwagi, bądź otyłości. W dzisiejszych czasach łatwa dostępność do pożywienia, żywność wysoko przetworzona i brak aktywności fizycznej sprzyjają dodatniemu bilansowi energetycznemu, prowadzącemu do gromadzenia się tkanki tłuszczowej. Otyłość jako jednostka chorobowa powstaje poprzez nadmiar podaży energetycznej, który w naszym organizmie jest kontrolowany przez wiele narządów, a co za tym idzie – dysfunkcja jakiegokolwiek z nich może prowadzić do jej rozwoju. Wraz z rozwojem technik badań molekularnych zwiększyła się wiedza na temat genetycznego podłoża otyłości – na chwilę obecną znane jest około 600 genów mogących mieć związek z jej powstawaniem, z czego najlepiej poznane z nich – mutacje genu leptyny, receptora typu 4 melanokortyny i proopiomelanokortyny związane są z dziedziczną otyłością. Dodatkowo, otyłość występuje jako składowa zespołów genetycznych, ale jej przyczyny nie są jednakowe. Nadmierny poziom tkanki tłuszczowej jest szkodliwy dla wielu narządów i prowadzi do chorób sercowo-naczyniowych, nowotworów czy cukrzycy typu 2, co powoduje, że należy uznać otyłość jako bardzo poważny problem naszych czasów.

Słowa kluczowe: tkanka tłuszczowa, adipocyty, otyłość, leptyna, adiponektyny

Summary: Adipose tissue performs many functions in the human body: storage by accumulating fat in the form of triglycerides, metabolic, heat-insulating or immunomodulatory by the secretion of many molecules called adipocytokines, among them tumor necrosis factor, interleukin 1, 6, 10, adiponectin, leptin, resistin and many others. Due to such a wide range of secreted molecules, adipose tissue is considered to be an important endocrine organ. Adipose tissue is also characterized by high dynamics resulting from differentiation and proliferation of preadipocytes, and as a result of hyperplasia may lead to the development of overweight or obesity. Nowadays, easy availability

of food, highly processed food and lack of physical activity favor a positive energy balance leading to the accumulation of adipose tissue. Obesity as a disease entity arises through an excess of energy supply, which is in our body controlled by many organs, and thus – the dysfunction of any of them can lead to its development. With the development of molecular research techniques, knowledge about the genetic basis of obesity has increased – at present there are approximately 600 genes that may be related to its formation, of which the best-known ones – leptin gene, melanocortin-4 and proopiomelanocortin gene mutations are associated with hereditary obesity. In addition, obesity occurs as a component of genetic syndromes, but its causes are not the same. Excessive fat levels are harmful to many organs and lead to cardiovascular diseases, cancer or type 2 diabetes, which means that obesity should be considered a very serious problem of our times.

Keywords: adipose tissue, adipocytes, obesity, leptin, adipocytokines

Wykaz stosowanych skrótów: **DXA** – dwuwiązkowa absobrcjometria rentgenowska (ang. *dual-energy x-ray absorptiometry*); **HC** – obwód bioder (ang. *hip circumference*); **WC** – obwód talii (ang. *waist circumference*); **WHR** – stosunek obwodu talii do obwodu bioder (ang. *Waist-hip ratio*); **CT** – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*); **MR** – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance*); **WAT** – biała tkanka tłuszczowa (ang. *white adipose tissue*); **BAT** – brązowa tkanka tłuszczowa (ang. *brown adipose tissue*); **TNF** – czynnik martwicy guza (ang. *tumer necrosis factor*); **IL-1** – interleukina 1; **BBS** – zespół Bardeta-Biedla

WSTĘP

Otyłość i nadwaga w raporcie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zostały uznane za epidemie naszego wieku [58]. Szacuje się, że na całym świecie około 40% dorosłych osób ma nadwagę, a 10-15% jest otyła [43]. Otyłość to choroba przewlekła, cechująca się zwiększoną masą ciała, wynikającą z nadmiernego nagromadzenia się tkanki tłuszczowej [39]. Przyczyną rozwoju otyłości jest nadmiar energii pobieranej z pożywienia i brak aktywności fizycznej, jednakże etiopatogeneza otyłości jest skomplikowana i obejmuje wiele czynników, między innymi środowiskowych, społeczno-kulturowych, fizjologicznych, medycznych, behawioralnych, genetycznych i epigenetycznych [26].

Najpopularniejszą metodą oceny prawidłowości masy ciała jest BMI (ang. *body-mass index*, wskaźnik masy ciała). Jest on wyliczany jako iloraz masy ciała wyrażonej w kilogramach i kwadratu wzrostu wyrażonego w metrach. Jest on szeroko stosowany ze względu na jego dostępność, jednakże biorąc pod uwagę tylko 2 parametry jego dokładność pozostaje kontrowersyjna, gdyż jego zastosowanie jest mocno ograniczone u osób z dużą masą mięśniową, bądź osób starszych [29]. Do dokładniejszych metod pomiaru składu masy ciała, ale również mniej dostępnych niż BMI należą: densytometria, bioimpedancja, DXA, pomiary

antropometryczne (WC, HC, WHR), CT i MR, z czego dwie ostatnie są w stanie najdokładniej oszacować poziom trzewnej tkanki tłuszczowej [19].

Otyłość dzieli się również w zależności od rozmieszczenia tkanki tłuszczowej na typ uogólniony, obwodowy i brzuszny, który wiąże się z największym ryzykiem powikłań narządowych [9].

TKANKA TŁUSZCZOWA

Tkanka tłuszczowa jest tkanką luźną łączną składającą się głównie z dojrzałych adipocytów, różnicujących się z preadipocytów, ale tworzą ją również inne komórki, takie jak fibroblasty, komórki śródbłonka oraz szereg komórek odpornościowych, w tym makrofagi. W ostatnich latach również zaczęto traktować tkankę tłuszczową jako ważny narząd endokrynny z powodu wydzielania hormonów (m.in. estrogenów, leptyny, rezystyny), a także adipocytokin [51].

TKANKA TŁUSZCZOWA BIAŁA (WAT)

W WAT estry cholesterolu i triglicerydy magazynowane są wewnątrz dużych, wewnątrzkomórkowych pojedynczych kropli lipidowych. WAT stanowi większość tkanki tłuszczowej, a jej funkcja polega głównie na gromadzeniu energii oraz wydzielaniu hormonów i adipocytokin. Te ostatnie wciąż są badane, gdyż poprzez swoje działanie kontrolują wiele procesów, zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych, do których zaliczyć można reakcje zapalne, kontrolę apetytu, insulinowrażliwość, hematopoezę oraz angiogenezę [3, 53]. Co więcej, Dalamaga i wsp. [6, 7] zaobserwowali związek wielu adipocytokin z procesami nowotworowymi, co czyni je obiecującym obiektem przyszłych badań naukowych.

TKANKA TŁUSZCZOWA BRĄZOWA (BAT)

W BAT zawiera się dużo małych kropli lipidowych i mitochondriów, które nadają jej kolor [11]. BAT zaopatrywana jest przez dużą liczbę naczyń włosowatych, w celu dostarczenia odpowiednich ilość tlenu i składników odżywczych, aby mogła ona pełnić swoją funkcję termogeniczną. Dużą ilość BAT mają przede wszystkim noworodki i hibernujące ssaki [21], ale też dorośli ludzie, chociaż wraz z wiekiem zmniejsza się jej ilość. Co ciekawe, Lee i wsp. [32] odkryli, że stymulacja BAT poprzez ekspozycję na zimno powoduje wzrost poziomu FGF21, czynnika mającego związek z długowiecznością o 37% [61].

PATOFIZJOLOGIA OTYŁOŚCI

JĄDRO ŁUKOWATE PODWZGÓRZA

Proces utrzymywania prawidłowego poziomu energii odbywa się na wielu płaszczyznach. Neurony jądra łukowatego podwzgórza, podlegające regulacji poprzez krążące hormony neuropeptydowe, nadzorują równowagę energetyczną poprzez regulację przyjmowania pokarmu i wydatku energetycznego. Neurony jądra łukowatego tworzą dwie grupy antagonistycznie działających neuronów. Pierwszą grupę, tworzącą układ oreksygeniczny, stanowią neurony wykazujące ekspresję neuropeptydu Y (NPY) i peptyd związany z agouti (AgRP), mających działanie stymulujące bocznych części podwzgórza, czyli ośrodka głodu i hamujące brzuszno-przyśrodkowe podwzgórze, czyli ośrodka sytości. Druga grupa neuronów (układ anoreksygeniczny) wykazuje ekspresję hormonu α-melanotropowego pochodzącego z rozkładu pro-opiomelanokortyny (POMC) oraz wydziela CART (transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą), który stymuluje ośrodek sytości i hamuje ośrodek głodu, co skutkuje odczuwaniem sytości. Obie grupy neuronów jądra łukowatego są częściowo regulowane leptyną: grupa NPY/AgRP jest przez nią hamowana, przy jednoczesnej stymulacji grupy POMC/CART [17]. Pozwala to nasunąć wniosek, że wszelkie niedobory leptyny mogą być związane z otyłością. Poza podwzgórzem mózg również uczestniczy w kontroli równowagi energetycznej na poziomie sensorycznym, procesów kognitywnych, pamięci i uwagi [15].

TKANKA TŁUSZCZOWA TRZEWNA

Utrzymywanie dodatniego bilansu energetycznego, nawet niewielkiego (<0,5%) [57] może skutkować przyrostem masy ciała. Podczas procesu przyrostu wagi lipidy są odkładane w różnych częściach ciała, głównie w tkance tłuszczowej podskórnej, składającej się w głównej mierze z WAT [55]. Jednakże, nadmierny poziom tłuszczu może odkładać się też w postaci tkanki tłuszczowej trzewnej, która otacza narządy wewnętrzne.

Nadmierna kumulacja

Nagromadzenie się tłuszczu trzewnego w ścianach naczyń tętniczych nerek może prowadzić do zwiększenia ciśnienia, a tym samym powstania nadciśnienia tętniczego, często obserwowanego u osób otyłych [28]. Dodatkowo, wzrost ciśnienia wewnątrzbrzusznego z powodu nadmiernego odkładania tłuszczu prowadzi do powstawania choroby refleksowej przełyku czy raka gruczołowego przełyku [24]. Zaobserwowano również, że u osób otyłych dochodzi do zwiększenia ryzyka rozwinięcia obstrukcyjnego bezdechu sennego [49] oraz choroby zwyrodnieniowej stawów [31]. Mechanizm powstawania chorób wątroby u osób otyłych

(niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, stłuszczeniowe zapalenie wątroby i marskość wątroby) związany jest z liposomami. Te małe, cytoplazmatyczne organelle znajdujące się blisko mitochondriów zawierają lipidy, a na skutek ich nadmiaru mogą ulegać stłuszczeniu, zwiększając swoje rozmiary i prowadząc do patologii wymienionych wyżej [38].

Nasilanie lipolizy

Wraz ze zwiększoną ilością tkanki tłuszczowej trzewnej dochodzi do wzmożenia lipolizy, co prowadzi do wzrostu poziomu wolnych kwasów tłuszczowych. W związku z tym wzrasta synteza glukozy w wątrobie, z następczym spadkiem syntezy triglicerydów i lipoprotein o bardzo niskiej gęstości. Dochodzi do wytworzenia się insulinooporności, dyslipidemii skutkującej chorobą wieńcową, a tym samym zwiększonym ryzykiem rozwinięcia powikłań sercowo-naczyniowych [33].

Produkcja komórek odpornościowych

Otyłości towarzyszy wzrost liczby makrofagów i innych komórek odpornościowych w tkance tłuszczowej, a co za tym idzie – wzrost wydzielania cytokin prozapalnych (m.in. TNF oraz IL-1), co prowadzi do insulinooporności, a tym samym rozwoju cukrzycy typu 2 [23]. Wzmożenie przewlekłego procesu zapalnego predysponuje również do rozwoju depresji, co zostało dowiedzione w przypadku osób otyłych [35].

ETIOPATOGENEZA OTYŁOŚCI

OTYŁOŚĆ UWARUNKOWANA GENETYCZNIE

Już w 1950 roku Ingals i wsp. eksperymentując na gryzoniach doszli do wniosku, że podłoże otyłości może mieć związek z defektami genetycznymi [27]. Pozwoliło to na wyodrębnienie otyłości monogenowej. Co więcej, wraz z szerszymi możliwościami diagnostyki zespołów genetycznych odkryto, że otyłość może być ich cechą fenotypową, co pozwoliło wyróżnić otyłość będącą elementem zespołu. Na poznanie trzeciego rodzaju otyłości, otyłości powszechnej, która jest uwarunkowana wielogenowo miały wpływ badania Maes i wsp. [36], w których ustalono, że 40-70% wariancji BMI ma związek z dziedziczeniem.

Otyłość monogenowa

Otyłość monogenowa swoje początki badań miała skupiając się na myszach, które miały dziedziną, znaczną otyłość i były homozygotami w genie receptora dla leptyny (db/db) i genie leptyny (ob/ob) [47]. Dzięki tym badaniom zwiększono wiedzę w zakresie regulacji hormonalnej głodu i sytości, a przede wszystkim roli podwzgórza [40].

Mutacje genu LEP

Na chwilę obecną opisanych jest zaledwie kilkanaście rodzin z mutacjami genu LEP (genu kodującego leptynę), który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 7q31.3 [14]. Leptyna jest adipokiną, która poza pełnieniem roli „hormonu sytości" ma funkcje immunologiczne, wpływa na obrót kostny i kontroluje czynności rozrodcze. Homozygoty genu LEP prezentowały ciężką otyłość rozwijającą się wkrótce po urodzeniu, hiperfagię, zaburzenie odporności komórkowej, polegające na niedoborze limfocytów T, zaburzenia zachowania, ciężkie infekcje w wieku dziecięcym, hipogonadyzm hipogonadotropowy, opóźnione dojrzewanie i zaburzenia płodności. Leptyna w suorwicy krwi była nieoznaczalna i wykryto również hiperinsulinemię, w zależności od stopnia otyłości [20].

Mutacje genu LEPR

Receptor leptyny znajduje się w komórkach podwzgórza i pod wpływem leptyny inicjuje proces hamowania apetytu**.** Farooqi i wsp. w 2007 roku odkryli, że u osób z hiperfagią i ciężką otyłością, aż 3% miało mutację LEPR [13]. Co ciekawe, osoby będące nosicielami mutacji LEP/LEPR nie rozwijają w pełni fenotypu homozygot, ale mają podwyższony poziom tkanki tłuszczowej [12].

Mutacje genu receptora MC4R

Jest to najczęstsza postać otyłości monogenowej, która może odpowiadać nawet za 6% ekstremalnej otyłości osób młodych i dzieci. Dziedziczenie jest autosomalne dominujące [60]. Z uwagi na niepełną penetrację, cechy fenotypowe (poza otyłością) występują z różną częstością, u niektórych pacjentów wzrosta pozatłuszczowa masa ciała i gęstość mineralna kości, a hiperfagia zaczyna pojawiać się w 1. roku życia [10].

OTYŁOŚĆ BĘDĄCA ELEMENTEM ZESPOŁU

Zespół Prader-Willie

Jest to zespół genetyczny uważany za najczęstszą genetycznie uwarunkowaną przyczynę otyłości [2] spowodowany w większości delecją długiego ramienia chromosomu 15 q11.2-q13, pochodzącego od ojca oraz w mniejszej części przypadków posiadaniem dwóch kopii chromosomu 15 pochodzących od matki, a nie po jednej od każdego rodzica. Do znacznie rzadszych przyczyn należą również mutacje imprintingowe chromosomu ojcowskiego oraz zrównoważone rearanżacje chromosomalne w rejonie 15q11.2-q13 [2, 5]. Charakterystyczne cechy osób z zespołem Prader-Willie to w okresie noworodkowym hipotonia, opóźniony rozwój i problemy z przyrostem masy ciała, natomiast po upływie około 9 miesięcy życia pojawia się hiperfagia, która prowadzi do nadwagi i otyłości [30]. Del

Pargi i wsp. [8] zaobserwowali utrzymujący się wysoki poziom greliny, hormonu oreksygenicznego tj. zwiększającego łaknienie, u dzieci z zespołem Prader-Willie w porównaniu do zdrowej populacji dzieci. Przyczyn powstawania otyłości w zespole Prader-Willie jest jednak wiele i mogą one dotyczyć również innych czynników, poza greliną, takich jak poziom insuliny, GH, obestatyny, leptyny, peptydu YY czy hormonów tarczycy [30].

Zespół Bardeta-Biedla (BBS)

Jest to rzadki zespół genetyczny, będący ciliopatią, dziedziczony autosomalnie recesywnie związany z mutacjami genów tworzącymi rzęski, co też prowadzi do ich dysfunkcji i powoduje szereg objawów klinicznych ze strony wszystkich układów, w tym retinopatię barwnikową, hipogonadyzm, polidaktylię, opóźnienie rozwoju psychoruchowego oraz otyłość [18]. Najczęstszymi mutacjami powodującymi ten zespół są mutacje genów BBS1 i BBS10 [56], jednakże w zależności od regionu geograficznego udział różnych genów może się różnić [1]. Putoux i wsp. [45] zaobserwowali, że w większości wypadków BBS nie występuje makrosomia, ale około 30% dzieci z normalną wagą urodzeniową rozwinie otyłość w przeciągu roku. Otyłość jest jednym z najczęściej występujących objawów BBS [41, 52], chociaż przyczyny jej powstawania pozostają w sferze badań. W badaniach przeprowadzonych przez Mariona i wsp. [37] dowiedziono, że rzęski pierwotne w pewnym stopniu uczestniczą w różnicowaniu adipocytów, a także zawierają receptory dla białka sonic hedgehog i Wnt, które są modulatorami procesu adipogenezy. Mutacje w poszczególnych genach BBS mogą więc prowadzić do destabilizacji regulacji procesu adipogenezy, a tym samym jego wzmożenia co prowadzi do zwiększenia poziomu tkanki tłuszczowej.

Rahmouni i wsp. [46] oraz Seo i wsp. [54] wykazali, że poziom hormonu sytości, leptyny, jest podwyższony u myszy z mutacjami charakterystycznymi dla BBS. Zaobserwowali, że białko BBS1 oddziałowuje bezpośrednio z receptorami leptynowymi, a czynnikiem zaburzającym tą interakcję jest mutacja M390R genu BBS1. Zrozumienie procesu powstawania otyłości w BBS może przyczynić się do rozwoju terapii celowanych i powstrzymania tego procesu.

Zespół Cohena

Jest to bardzo rzadki zespół genetyczny dziedziczony w sposób autosomalny recesywny ze zmienną penetracją spowodowany w genie COH1, kodującym przezbłonowe białko VPS13B w locus 8q22 [48]. Osoby z tym zespołem prezentują otyłość, wydłużone kończyny, cechy dysmorfii twarzy (mikrognacja, wysoko sklepione podniebienie, krótka rynienka podnosowa), opóźnienie umysłowe, a w rzadkich przypadkach może dojść do powikłań ocznych [48]. Limoge i wsp. [34] zbadali, że brak białka VPS13B w preadipocytach prowadzi do przyspiesze-

nia ich dojrzewania, wzmożonej odpowiedzi na insulinę, a tym samym większą ekspresję poszczególnych genów adipogenezy.

Zespół MOMO

Jest to bardzo rzadki zespół genetyczny obejmujący makrosomię, otyłość, makrocefalię i zaburzenia narządu wzroku odkryty w 1993 roku [42]. Z uwagi na bardzo małą ilość udokumentowanych przypadków tego zespołu jego dokładna przyczyna genetyczna pozostaje nieznana i wymaga dokładniejszych badań.

OTYŁOŚĆ POWSZECHNA

Dzięki rozwojowi technik molekularnych, takich jak zastosowanie asocjacji polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (GWAS), obecnie znamy ponad 300 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) związanych z BMI, WHR i oznakami gromadzenia się tłuszczu [22]. Wykryto związki SNP w pobliżu kilkudziesięciu genów, wśród których znalazły się między innymi MC4R, BDNF, PCSK1, POMC, SH2B1, LEPR, and NTRK2. [44]. Metaanaliza GWAS obejmująca prawie 340 tysięcy osób, badająca metabolizm lipidów i powiązanie poszczególnych loci w genomie z transkryptomem w tkance tłuszczowej pozwoliła wyodrębnić gen GPDL1 (znajdujący się na chromosomie 3p22.3), który może mieć duży wpływ na etiologię otyłości i insulinooporności [25], a tym samym stanowić cel terapeutyczny. Jak widać rozwój badania genomu jest dynamiczny, jednak nadal istnieją pewne trudności, jak chociażby różne wpływy środowiskowe dla różnych populacji.

ZMIANY EPIGENETYCZNE W OTYŁOŚCI

Epigenetyka zajmuje się zmianami w ekspresji genów, niezależnymi od zmian sekwencji nukleotydów w DNA, ale zależnymi od czynników zewnętrznych i podlegających dziedziczeniu. [16] Z czynników epigenetycznych mogących prowadzić do otyłości wyróżnia się zmiany metylacji DNA i ekspresji mRNA, co zostało przedstawione w badaniu przeprowadzonym przez Widiker i wsp. [59], w którym wykazano obniżenie poziomu metylacji wysp CpG genu Mc4r u myszy mających dietę wysokotłuszczową, w porównaniu do myszy z zbilansowaną dietą. Rönn i wsp. [50] zaobserwowali zmiany w metylacji DNA u mężczyzn po 6 miesięcznym okresie wzmożonej aktywności fizycznej, a także zmianę ekspresji mRNA w 1/3 obszarów ze zmienioną metylacją. Również adipogeneza, procesy zapalne, gospodarka glukozy i kontrola apetytu, czyli czynniki rozwoju otyłości, podlegają ścisłej kontroli epigenetycznej, co tylko podkreśla, jak szeroki udział epigenetyka może mieć w dalszym poznaniu przyczyn otyłości [49].

PODSUMOWANIE

Otyłość jest chorobą przewlekłą XXI wieku ze złożoną etiopatogenezą i patofizjologią, które tworzy wiele czynników i procesów. Na poziomie biochemicznym tkanka tłuszczowa wydziela hormony i adipocytokiny, wpływające na wiele procesów zachodzących w naszym organizmie, m.in. mającym wpływ na powstawanie procesów zapalnych czy insulinooporności. Na poziomie narządowym tkanka tłuszczowa może prowadzić do wielu groźnych chorób na skutek nadmiernej akumulacji i następującego po tym wzrostu ciśnienia, czy stanowienia przeszkody mechanicznej. Obecnie na skutek rozwoju technik badań genetycznych i molekularnych zwiększa się wiedza w zakresie przyczyn otyłości, a co za tym idzie metod jej leczenia. Na przestrzeni lat udało się wyodrębnić trzy rodzaje otyłości związanej z genetyką. Dokładnie poznanie mechanizmów w otyłości monogenowej może przyczynić się do rozwoju terapii celowanych, natomiast jeszcze mniej poznana jest przyczyna otyłości, będącej elementem zespołu, co wskazuje na kierunek badań w tej przestrzeni. Najistotniejsza z punktu widzenia nauki wydaje się być otyłość powszechna, stanowiąc największy problem, a tym samym najważniejsze wyzwanie.

LITERATURA

[1] Billingsley G, Deveault C, Héon E. BBS mutational analysis: a strategic approach. *Ophthalmic Genet* 2011*;* **32**: 181-7.

[2] Butler MG. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet* 1990; **35**: 319-332.

[3] Cabia BS, Andrade MC, Carreira FF, Casanueva AB. Crujeiras A. Role for novel adipose tissue-secreted factors in obesity-related carcinogenesis. *Obes Rev*; **17**: 361-376.

[4] Campion J, Milagro F, Martinez JA. Epigenetics and obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010; **94:** 291-347.

[5] Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader–Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009; **17:** 3-13.

[6] Dalamaga M, Christodoulatos Gs, Mantzoros CS. The role of extracellular and intracellular Nicotinamide phosphoribosyl-transferase in cancer: Diagnostic and therapeutic perspectives and challenges. *Metabolism* 2018; **82:** 72-87.

[7] Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence**.** *Endocr Rev* 2012; **33:** 547-594.

[8] Delparigi A, TschöP M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, Bunt JC, Tataranni A. High Circulating Ghrelin: A Potential Cause for Hyperphagia and Obesity in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab 2002;* **87:** *5461-64.*

[9] Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med* 2006; **38:** 52-63.

[10] Dubern B, Bisbis S, Talbaoui H, LE Beyec J, Tounian P, Lacorte JM, Clément K. Homozygous null mutation of the melanocortin-4 receptor and severe early-onset obesity. *J Pediatr* 2007; **150:** 613-617.

[11] Enerbäck S. The origins of brown adipose tissue. *N Engl J Med* 2009; **360**: 2021-2023.

[12] Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, Gibson WT, Trussell R, Jebb SA, Lip GY, O'rahilly S. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 2001; **414:** 34-35.
[13] Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, Lank E, Bottomley B, Lopez-Fernandez J, Ferraz-Amaro I, Dattani MT, Ercan O, Myhre AG, Retterstol L, Stanhope R, Edge JA, Mckenzie S, Lessan N, Ghodsi M, De Rosa V, Perna F, Fontana S, Barroso I, Undlien DE, O'rahilly S. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptinreceptor. *N Engl J Med* 2007; **356:** 237-247.
[14] Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; **19:** 359- 374.
[15] Farr OM, Li CS, Mantzoros CS. Central nervous system regulation of eating: in-sights from human brain imaging. *Metabolism* 2016; **65:** 699-713.
[16] Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet* 2011; **13:** 97-109.
[17] Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004; **116**: 337-50.
[18] Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013; **21:** 8-13.
[19] Fosbøl MØ, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging* 2014; **35:** 81-97.
[20] Funcke JB, Von Schnurbein J, Lennerz B, Lahr G, Debatin KM, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. Monogenic forms of childhood obesity due to mutations in the leptin gene. *Mol Cell Pediatr* 2014; **1:** 3.
[21] Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 2007; **131:** 242-56.
[22] Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; **6:** 223-236.
[23] Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)* 2015; **23:** 512-518.
[24] Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal ref lux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; **143:** 199-211.
[25] He H, Sun D, Zeng Y, Wang R, Zhu W, Cao S, Bray GA, Chen W, Shen H, Sacks FM, Qi L, Deng HW. A systems genetics approach identified *GPD1L* and its molecular mechanism for obesity in human adipose tissue. *Sci Rep* 2017; **7:** 1799.
[26] Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017; **376:** 1492.
[27] Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obesity, new mutation in the mause. *J Hered* 1950; **41:** 317-318.
[28] Jiang, S, Lu W, Zong X, Ruan H, Liu Y. Obesity and hypertension (Review). *Exp Ther Med* 2016; **12:** 2395-2399.
[29] Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes* 2008; **32:** S56-S59.
[30] Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Mechanisms of obesity in Prader-Willi syndrome. *Pediatric Obesity* 2016; **13:** 3-13.
[31] King LK, March L, Anandacoomarasamy A. Obesity & osteoarthritis. *Indian J Med Res* 2013; **138:** 185-193.
[32] Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, Perron RM, Werner CD, Phan GQ, Kammula US, Kebebew E, Pacak K, Chen KY, Celi FS. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metabolism* 2014; **19**: 302-309.
[33] Lemieux I. Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24:** 795-797.

[34] Limoge F, Faivre L, Gautier T, Petit JM, Gautier E, Masson D, Jego G, EL Chehadeh-Djebbar S, Marle N, Carmignac V, Deckert V, Brindisi MC, Edery P, Ghoumid J, Blair E, Lagrost L, Thauvin-Robinet C, Duplomb L. Insulin response dysregulation explains abnormal fat storage and increased risk of diabetes mellitus type 2 in Cohen Syndrome. *Hum Mol Genet* 2015; 1: 6603-6013.

[35] Luppino FS, De Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman Fg. Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010; **67:** 220-229.

[36] Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997; **27:** 325-51.

[37] Marion V, Stoetzel C, Schlicht D, Messaddeq N, Koch M, Flori E, Danse JM, Mandel JL, Dollfus H. Transient ciliogenesis involving Bardet-Biedl syndrome proteins is a fundamental characteristic of adipogenic differentiation. *Proc Natl Acad Sci* 2009; **106:** 1820-1825.

[38] Mccullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; **8:** 521-533.

[39] Mizgier M, Jarząbek- Bielecka G, Jakubek E, Jeszka J. Zachowania zdrowotne dziewcząt w wieku prokreacyjnym a profilaktyka otyłości, zaburzeń płodności i powikłań położniczych- doniesienie wstępne. *Pielęg Pol* 2016; **4**: 524.

[40] Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; **87:** 903-908.

[41] Moore SJ, Green JS, Fan Y, Bhogal AK, Dicks E, Fernandez BA, Stefanelli M, Murphy C, Cramer BC, Dean JC, Beales PL, Katsanis N, Bassett AS, Davidson WS, Parfrey PS. Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study. *Am J Med Genet A* 2005; **132:** 352-360.

[42] Moretti-Ferreira D, Koiffmann CP, Listik M, Setian N, Wajntal A. Macrosomia, obesity, macrocephaly and ocular abnormalities (MOMO syndrome) in two unrelated patients: delineation of newly recognized overgrowth syndrome. Am *J Med Genet* 1993; **46**: 555-558.

[43] Ncd Risk Factor Collaboration (Ncd-Risc). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet* 2016; **387:** 1377-96.

[44] Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci* 2016; **130:** 943-86.

[45] Putoux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Gubler MC. Phenotypic variability of Bardet-Biedl syndrome: focusing on the kidney. *Pediatr Nephrol* 2012; **27:** 7-15.

[46] Rahmouni K, Fath MA, Seo S, Thedens DR, Berry CJ, Weiss R, Nishimura DY, Sheffield VC. Leptin resistance contributes to obesity and hypertension in mouse models of Bardet-Biedl syndrome. *J Clin Invest* 2008; **118:** 1458-1467.

[47] Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 2006; **14:** 529-644.

[48] Rodrigues JM, Fernandes HD, Caruthers C, Braddock SR, Knutsen AP. Cohen Syndrome: Review of the Literature. *Cureus* 2018; **10:** e3330.

[49] Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest* 2010; **137:** 711-719.

[50] Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, Dayeh T, Hall E, Olsson AH, Nilsson E, Tornberg A, Dekker Nitert M, Eriksson KF, Jones HA, Groop L, Ling C. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS Genet* 2013; **9:** e1003572.

[51] Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; **64:** 355-365.
[52] Rooryck C, Lacombe D. Bardet-Biedl syndrome. *Ann Endocrinol* 2008; **69:** 463-471.
[53] [53] Sahin-Efe A, Katsikeris F, Mantzoros CS. Advances in adipokines. *Metabolism* 2012; **61:** 1659-1665.
[54] Seo S, Guo DF, Bugge K, Morgan DA, Rahmouni K, Sheffield VC. Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling. *Hum Mol Genet* 2009; **18:** 1323-1331.
[55] Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Imielinska C Ross R, Heymsfield SB. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res* 2003; **11:** 5-16.
[56] Waters AM, Beales PL. Bardet–Biedl Syndrome. *GeneReviews* [Internet] 1993-2003 (Updated 2011).
[57] Wąsowski M, Walicka M, Marcinowska- Suchowierska E. Otyłość- definicja, epidemiologia, patogeneza. *Post Nauk Med* 2013; 4: 305.
[58] WHO. Fact sheet on obesity and overweight. 2006. http://www.who.int/mediacentre/ factsheets/ fs311/en/
[59] Widiker S, Kärst S, Wagener A, Brockmann GA. High-fat diet leads to a decreased methylation of theMc4r gene in the obese BFMI and the lean B6 mouse lines. *J Appl Genet* 2010; **51:** 193-197.
[60] Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'rahilly S. A frameshift mutation in *MC4R* associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet* 1998; **20:** 111-112.
[61] Zhang Y, Xie Y, Berglund ED, Coate KC, He TT, Katafuchi T, Xiao G, Potthoff MJ, Wei W, Wan Y, Yu RT, Evans RM, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. *eLife* 2012; **1:** e00065.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 27.05.2019
Przyjęto: 25.06.2019
Maciej Owecki
Zakład Zdrowia Publicznego
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 4, 60-806 Poznań
tel.: 61 658 42 75
e-mail: mowecki@ump.edu.pl