

OBEZİTENİN GENETİĞİ

GENETICS OF OBESITY

Melda ŞAHİN¹, Uğur ŞAHİN², Musatafa CALAPOĞLU²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Şahin M, Şahin U, Calapoğlu M. Obezitenin Genetiği. Med J SDU 2023; 30(4): 754-762.

Öz

Obezite, genetik, çevresel faktörler ve bunların karmaşık etkileşimleri tarafından yönetilen birçok kronik hastalık ile ilişkilidir. Genetiğin obeziteye yatkınlıkta önemli rol oynadığı ve hastalık riskine %70'e kadar katkıda bulunabileceği tahmin edilmektedir. Yapılan genetik çalışmalar, genlerin obeziteye katkıda bulunduğunu doğrulamıştır. Genlerdeki anomaliler, Bardet-Biedl ve Prader-Willi sendromları gibi obezite ile ilişkili bozukluklardan doğrudan sorumludur. Genetik epidemiyolojik yaklaşımlar, özellikle genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, insan obezitesinde önemli rol oynayan çok sayıda geni tanımlamıştır. Gelecekte, obezite genetiğinin daha fazla araştırılması, obezite tedavisi için yararlı teşhis testleri geliştirmeye yardımcı olabilir. Bu derleme ile obezite genetiği hakkında güncel literatür ile desteklenmiş bilgiler aktarılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gen, Genetik, Kalıtım, Obezite

Abstract

Obesity is associated with many chronic diseases that involve genetic and environmental factors and are governed by their complex interactions. Genetics is estimated to play an important role in the predisposition to obesity and may contribute up to 70% risk for the disease. Genetic studies have confirmed that genes are contributory factors for obesity. Anomalies in genes are directly responsible for obesity-related disorders such as Bardet-Biedl and Prader-Willi syndromes. Genetic epidemiological approaches, particularly genome-wide association studies, have identified numerous genes which play important roles in human obesity. In the future, further investigation of obesity genetics may help to develop useful diagnostic and predictive tests for obesity treatment. In this review, information supported by the current literature about the genetics of obesity has been conveyed.

Keywords: Gene, Genetics, Heritability, Obesity

Giriş

Obezite, aşırı besin alımından ve/veya enerji harcamasının azalmasından kaynaklanan vücut yağının veya yağ dokusunun fazlalığı olarak tanımlanmaktadır. Obezite ve obezite ile ilişkili komorbiditelerinin prevalansı, son kırk yılda birçok popülasyonda epi-

demik oranlara ulaşmış ve dünya çapında en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir (1). Obezite prevalansı, son kırk yılda %1'in altındayken, 2016'da erkeklerde %3'ten, %6'ya kadınlarda ise %11'den, %15'e yükselmiştir (2). Fazla kilo, çeşitli fiziksel engellere ve psikolojik sorunlara yol açmasının yanı sıra, bireyin kardiyovasküler hastalık, kanser ve

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: M.Ş. / maldasahin0510@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 23.06.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.12.2023

ORCID IDs of the authors: M.Ş: 0000-0001-9207-6931; U.Ş: 0000-0002-5629-3485;

M.C: 0000-0002-9567-7270

diyabet dahil olmak üzere bir dizi bulaşıcı olmayan hastalığa (BOH) yakalanma riskini önemli ölçüde artırmıştır. Vücut ağırlığının artmasıyla birlikte bu hastalıklardan birden fazlasının gelişme riski (komorbidite) de arttığı bildirilmiştir (3).

Obezite, diyet ve yaşam tarzı gibi risk faktörlerini içeren, genetik, aşırı kalori alımı, rahim içi ortam, ilaçlar, sosyoekonomik durum, yetersiz uyku, endokrin bozucular, gastrointestinal mikrobiyom, çevresel faktörler ve bunların karmaşık etkileşimlerinden kaynaklanan yaygın bir hastalıktır (4). Genetik faktörler klasik olarak, nadir, erken başlangıçlı monogenik veya tek genlerin varyantlarının neden olduğu birkaç etkileşimli geni içeren poligenik obezite olarak sınıflandırılabilir (Şekil 1) (5). Beden kitle indeksi (BKİ), epidemiyolojik çalışmalarda ve klinik uygulamalarda obeziteyi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir göstergedir. Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen veriler, BKİ'nin kalıtsallığının yaklaşık %40-70 olduğunu göstermektedir (6). Aynı yetiştirilen ve farklı ortamda yaşayan tek yumurta ikizi çalışmalarından elde edilen verilerde ise lipit metabolizmasında, yağ birikiminde, lipit taşınmasında, yeme davranışında, gıda seçiminde, hormonlarda, fiziksel aktivitede ve enerji metabolizmasında görev alan genlerin etkilendiği belirlenmiştir (7).



Şekil 1

Obezitenin monogenik ve poligenik formlarının temel özellikleri (5)

Obezitenin Genetik Nedenleri

Popülasyonlar içinde, genetik yapı da dahil olmak üzere çevresel ve bireysel faktörler arasındaki etkileşimler, bireyler arasındaki vücut büyüklüğü ve şekli ile ilgili varyasyonları açıklamaktadır. Obezitenin uzun süredir ailelerde görüldüğü ve BKİ'nin kalıtım ile yüksek oranda ilişkili olduğu düşünüldüğünde, genetik bileşenlerin obezite gelişimine neden olması şaşırtıcı değildir (1, 6). Ayrıca, farklı ırklar ve etnik kökenler arasında gözlemlenen obezite varyasyonu, genetik yatkınlığın önemli rolü olabileceğini göstermektedir (8).

2003'te insan genomu projesinin (HGP) neticelendirilmesi ve yeni nesil dizilemenin (NGS) geliştirilmesi, obezitenin genetik temeli hakkındaki bilginin önemli ölçüde artmasını sağlamıştır. Ayrıca, teknolojiye bu ilerleme obezitenin monogenik ve poligenik nedenlerinin farkındalığını da arttırmaktadır (9). HGP, insan genomundaki yaklaşık 127 bilgilendirici bölgenin (10) ve insanlarda tanımlanan 500'den fazla genin (7) obezite ile ilişkili olduğunu belirlemiştir.

Monogenik obezite, anormal beslenme davranışı ve endokrin bozuklukları ile başlıca hipotalamik iştah düzenleme alanı olan leptin/melanokortin eksenini etkileyen tek genlerdeki otozomal resesif mutasyonlardan kaynaklanan nadir, erken başlangıçlı obezite olarak tanımlanır. Genetiğin etkisi yüksektir ve çevresel faktörlere çok az bağlıdır (11). Monogenik obezite de mutasyonların çoğu, fenotipi ortaya çıkarmak için homozigot veya bileşik heterozigot formda genin iki işlevsiz kopyasını gerektirmektedir. Leptin, leptin reseptörü, proopiyo melanokortin (POMC), prohormon 1/3 dönüştürücüler (PC1/3), MC4R gibi hipotalamik leptin-melanokortin enerji dengesi sisteminde fizyolojik rolü olan genlerdeki mutasyonlar, günümüzde monogenik obezite ile ilişkilidir (12, 13). Obezite ile ilgili olduğu bilinen tek genlerin özeti Tablo 1 gösterilmektedir.

Poligenik obezite, obezojenik çevrenin ve kilo alımını teşvik eden genlerin kümülatif etkisinden kaynaklanmaktadır (14). İnsanların çoğunda, obeziteye yatkınlıkla ilgili genetik mekanizmalar poligeniktir. Vücut ağırlığının düzenlenmesi ile ilişkili genetik varyantları barındıran 100'den fazla "poligen" tanımlanmıştır (15). Yağ kütlesi ve obezite ilişkili gen (FTO-fat massand obesity-associated), poligenik obezite ile ilişkili genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) yaklaşımı kullanılarak tanımlanan ilk obezite gen varyantıdır (16).

Obezite ile İlgili Genler

Leptin (LEP) ve Leptin Reseptörü (LEPR)

Leptin, adipositler tarafından salgılanan ve 7q31.3 kromozomu üzerindeki LEP geni tarafından kodlanan bir proteindir (17). Leptin, hipotalamusun presinaptik GABAerjik nöronlarına bağlanmak için kan-beyin bariyerini geçer, iştahı azaltır ve enerji harcamasını artırır. Homeostatik etkisini temel olarak hipotalamusta tokluk sinyali göndererek göstermektedir (18). Hipotalamusun kavisli çekirdeğinde, leptin reseptörüne bağlanır ve nöropeptit Y (NPY)/agouti ile ilişkili protein (AgRP) yolunu inhibe eder (19). Leptin reseptörü (LEPR) geni ise 1p31 bölgesinde bulunan tip I sitokin reseptörüdür (20).

Tablo 1

Obezite ile ilgili olduğu bilinen tek genler (12)
(AD;Otozomal dominant, AR;Otozomal resesif)

İsim	Gen	MIM	Kalitim Şekli	Kromozomal Konum
Leptin	<i>LEP</i>	164160	AR	7q32.1
Leptin reseptörü	<i>LEPR</i>	601007	AR	1p31.2
Proopiomelanokortin	<i>POMC</i>	176830	AR	2p23.2
Melanokortin 4 reseptörü	<i>MC4R</i>	155541	AD/ AR	18q21.32
Single-minded Drosophila Homologue-1	<i>SIM1</i>	603128	AD	6q16.3
Nürotrofik Tirozin Kinaz Reseptörü Tip 2	<i>NTRK2</i>	600456	AD	9q21.33
Ras2'nin kinaz baskılayıcısı	<i>KSR2</i>	610737	AD	12q24.22-q24.23
Karboksipeptidaz	<i>CPE</i>	114855	AD	4q32.3
Prokonvertaz 1	<i>PCSK1</i>	162150	AR	5q15
Beyin kaynaklı nörotropik faktör	<i>BDNF</i>	113505	AD	11p14.1
SH2B adaptör proteini	<i>SH2B1</i>	608937	AD	16p11.2
Tubby, Homologue of Mouse	<i>TUB</i>	601197	AR	11p15.4

LEP veya LEPR genlerinde anomali olan bireyler genellikle normal doğum ağırlığına sahiptir. Bu anomaliye sahip bireyler yaşamın ilk birkaç ayında hızla kilo alırlar ve bu da ciddi erken başlangıçlı obeziteye neden olur. LEP ve LEPR'deki mutasyonlara bağlı obezitesi olan bireylerde hiperinsülinemi ve yoğun hiperfaji olduğu belirlenmiştir. LEP ve LEPR eksikliği, hipotalamik hipotiroidizm ve hipogonadotropik hipogonadizm gibi endokrin anormalliklere neden olduğu tespit edilmiştir. Bu endokrin bulgular, cinsiyet ve tiroid hormonu üretimini içeren iç içe geçmiş leptin-hipotalamik sinyal kaskadlarından kaynaklanmaktadır. Bu bireyler puberte ile ilişkili cinsel gelişim veya büyüme hormonu dalgalanması yaşamazlar. Leptin eksikliği olan bireylerde insan rekombinant leptin tedavisi, kilo ve yağ kütlesi kaybıyla neden olduğu bildirilmiştir. Leptinin normal seviyelere ulaşması uygun tokluk sinyallerine ve gıda alımını %84'e kadar azaltabileceği çeşitli çalışmalar ile tespit edilmiştir. Leptin eksikliği olmayan obez bireylere ise leptin uygulaması, obez bireylerde mevcut olan leptin direnci nedeniyle adipoziteyi azaltmada etkili olmadığı belirlenmiştir (21).

Kalıtısal leptin eksikliğinin ilgili hastalarda leptin genindeki homozigot çerçeve kayması mutasyonuna bağlı olarak ciddi erken başlangıçlı obeziteye (8 yaş ve 86 kg veya 2 yaş ve 29 kg) neden olduğunu bildirilmiştir (22). 55 obez ve 55 sağlıklı olmak üzere 110 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, obez grupta sağlıklı gruba göre önemli ölçüde daha yüksek leptin

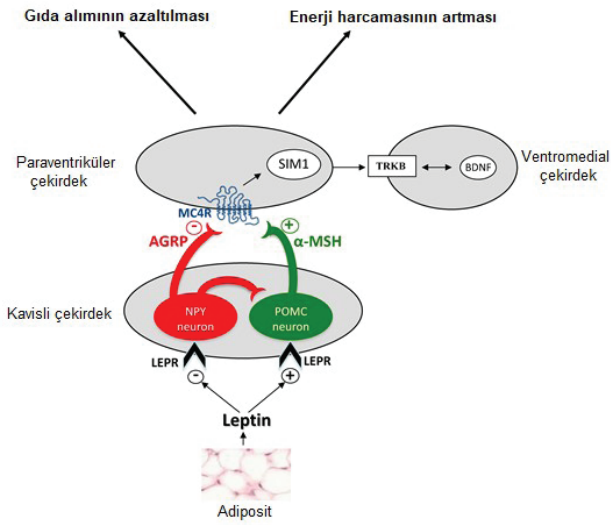
seviyeleri gözlemlenmiştir (10). Morbid obez hastalarda LEP ve LEPR mutasyonlarının tahmini prevalansının %2,2-3 arasında olduğunu belirlenmiştir, ancak bu veriler çalışılan etnik kökenler açısından sınırlıdır (11).

Proopiomelanokortin (POMC)

POMC, birçok hormon ve nöropeptit için öncü bir proteindir. İnsülin ve leptine yanıt olarak hipotalamik nöronlar tarafından salgılanmaktadır. POMC proteini- nin eksikliği, POMC geninin proteolitik ürünleri olan adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve α -melanosit uyarıcı hormonun (α -MSH) yokluğuna neden olmaktadır (23). POMC genindeki nadir mutasyonlar ACTH eksikliğine hipokortizolizme yol açabilmektedir. α -MSH'nin iştah düzenlenmesi ve pigmentasyondaki ikili rolü nedeniyle, α -MSH'nin yokluğunda bireyler kızıl saçlı ve morbid obez olmaktadır (24). GWAS, Meksikalı-Amerikalılar, Afrikalı-Amerikalılar ve Fransız Kafkasyalılarda POMC lokusu içeren DNA bölgesi ile serum leptin ve yağ kütlesi arasında ilişki olduğunu göstermektedir (25).

Melanokortin 4 Reseptörü (MC4R)

Melanokortin reseptörü (MC4R), leptin-melanokortin sinyal sisteminde temel rol oynayan G-proteini ile eşleşen yedi transmembran reseptörüdür (26). MC4R reseptörü, hem iştah uyandıran (oreksijenik) hem de iştahı azaltan (anoreksijenik) sinyaller yoluyla gıda alımını kontrol eden hipotalamik çekirdekte bulunmektedir (Şekil 2). MC4R mutasyonları beslenme



Şekil 2

Leptin/melanokortin yolu. Kavisli çekirdekteki POMC nöronları, leptin tarafından aktive edilir ve α -melanosit uyarıcı hormonu (α -MSH) üretir, bu daha sonra paraventriküler çekirdekteki MC4R reseptörünü aktive ederek tokluk sinyali verir. NPY ve AGRP ifade eden ayrı bir nöron grubu, MC4R sinyalinin güçlü inhibitörleri olarak hareket eden moleküller üretir. SIM1, BDNF ve TRKB'nin aşağı-akış (downstream) rolleri şu anda araştırılmaktadır (11)

davranışını etkileyebilmektedir (27). MC4R sinyal yolu, LEP, LEPR, POMC ve PCSK1 gibi önemli proteinlerle yakından bağlantılı olduğu bildirilmiştir (28). Hem baskın hem de resesif formdaki MC4R mutasyonlarının farklı popülasyonlarda %0,5-6 arasındaki prevalansı ile kalıtsal erken başlangıçlı obezitenin en yaygın nedeni olduğu tespit edilmiştir (29).

Obez popülasyonlarda, MC4R geninde çok sayıda patojenik mutasyonun ve tek nükleotid polimorfizmlerin (SNP) sıklığında önemli farklılıklar vardır. Hafif derecede patojenik mutasyonlar, vücut kompozisyonu üzerinde etkisi azdır ve ciddi derecede patojenik mutasyonlar daha yaygındır (1). En çok çalışılan SNP'ler rs17782313 ve rs12970134'tür. Her iki SNP'nin de Asyalı ve Avrupalı çocuklar ve yetişkinler de, obezite ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (1, 30).

Yağ Kütlesi ve Obezite İlişkili Gen (FTO)

Tip 2 diyabetli Avrupa kökenli hastalarda GWAS yoluyla keşfedilen ilk obezite-duyarlılık geni olan FTO, 16. kromozomda, 16q12.2 bölgesinde yer almaktadır. Bu gen, vücut ağırlığı ve tokluk düzenlemesinde yer alan hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezlerde yüksek oranda eksprese edilmektedir. FTO geninin ve birçok varyantının, gıda alımı kontrolü ve enerji dengesinde düzenleyici rol oynadığı belirlenmiştir (31). FTO ge-

nindeki obezite riski varyantı olan rs9939609, yetişkinlerde iştahın artması ve yüksek enerji alımı ile ilişkilendirilmiştir (32).

Kromozomal Kusurlar ve Obezite

Sendromik çocukluk çağı obesitesi, çoklu klinik belirtilerin bir parçası olan nadir obezite şeklidir. Gelişmiş genetik testler, kromozomdaki ve DNA seviyesindeki yapısal kusurların saptanmasına yardımcı olmakla birlikte nadir ve yaygın obezite biçimlerinin teşhis edilmesini sağlamaktadır. Obezitenin genetik nedenlerinin belirlenmesi, genetik danışmanlık ve uygun tedavinin seçimi için yardımcı olabilir. Literatürlerde 79 obezite sendromu bildirmiştir. Bu sendromların 55'inde obezite önemli bir özellik olarak kabul edilmiştir. Diğer 24 sendromda obezite prevalansı genel popülasyondakinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (33). Prader-Willi (PWS) ve Bardet-Biedl (BBS) sendromları, obezite de en sık görülen 2 sendromdur. Günümüzde ise 100'den fazla sendrom obezite ile ilişkilendirilmektedir (9). Tablo 2'de obezite sendromlarının yaygın nedenlerini ve bunların klinik ve genetik bulguları gösterilmektedir.

Obezite ile İlgili Sendromlar

Bardet-Biedel Sendromu (BBS)

Bardet-Biedl sendromu, otozomal resesif olarak kalıtılan nadir sendromik obezite şeklidir. Belirtileri, obezite, retinal koni-çubuk distrofisi, postaksiyel polidaktili, öğrenme güçlükleri, iştah kaybı, hipogonadizm ve polikistik böbrek hastalığı gibi böbrek problemleriyle birlikte genitoüriner anormalliklerdir (43).

BBS, yüksek genetik heterojenite, değişken ekspresyon ve pleiotropi ile ilişkilidir. Bu sendromun nedeni genlerdeki missense/nonsense mutasyon, delesyon ve duplikasyonlardır. Bardet-Biedl sendromu, BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, TTC8, BBS9 ve BBIP genleri tarafından kodlanan sekiz proteinin dahil olduğu çok birimli kompleksdir (44). Obezite, BBS bozukluğuna sahip bireylerin %89'unu etkilediği için yaygın özelliktir ve başlangıç yaşı 2 ila 3'tür. BBS'de obezite, silya sayısında azalmaya yol açan gen mutasyonları ve silyalı nöronlardan yağ depolama dokularına değişen nöroendokrin sinyalleme nedeniyle oluşmaktadır. Bu rahatsızlıklar, leptin direncindeki değişiklikler ve bozulmuş leptin reseptörü sinyali ile iştahın düzensizliğine yol açar (45).

Prader Willi Sendromu (PWS)

Prader-Willi sendromu (PWS), birden fazla vücut sistemini etkileyen nadir, kompleks bir genetik bozukluktur. PWS, şiddetli neonatal hipotoni, azalmış kas tonusu, dismorfik yüz, genel bilişsel bozukluk, davran-

Tablo 2 Obezite ile ilişkili bazı genetik bozukluklar

Sendrom	Gen	Kalıtım şekli	Klinik özellikler	Kaynak
Borjeson-Forssman-Lehmann sendromu	<i>PHF6</i>	X bağılantılı	Gelişimsel gecikme Obezite Nöbet İskelet anomalileri Büyük kulaklar Hipogonadizm Jinekoma Belirgin yüz özellikleri	34
Carpenter sendromu	<i>RAB23</i>	Oozomal resesif	Konjenital kalp kusurları Entelektüel yetersizlik Hipogenitalizm Obezite	35
Cornelia de Lange sendromu	<i>NIPBL-CdLS, RAD21-CdLS, SMC3-CdLS, BRD4-CdLS, HDAC8-CdLS, SMC1A-CdLS</i>	Otozomal dominant X'e bağlı	Mikrosefali Synophrys Kısa burun köprüsü Uzun ve/veya pürüzsüz philtrum Yüksek kemerli damak, yarı damak ile birlikte veya olmadan Davranışsal problemler Mikrognati İşitme kaybı Aşırı kilo eğilim	36
CHOPS sendromu	<i>AFF4</i>	Otozomal dominant	Bilişsel bozukluk Kaba yüz Kalp kusurları Obezite Kısa boy ve iskelet displazisi	37
Chudley-Lowry sendromu	<i>ATRX</i>	X bağılantılı	Entelektüel yetersizlik Boy kısalığı Makrozomi Obezite Hipogonadizm Belirgin yüz özellikleri	38
Coffin-Lowry sendromu	<i>RPS6KA3</i>	X bağılantılı	Zihinsel yetersizlik Kifoskolyoz, Davranış sorunları, Progresif spastisite, Parapleji, Uyku apnesi inme	39
Kleefstra sendromu	<i>EHMT1</i>	9q34.3 silme Otozomal dominant	Zeka geriliği Obezite Hipotoni Konjenital kalp kusurları Genitoüriner anomaliler Nöbetler Belirgin yüz özellikleri	40
Rubinstein-Taybi sendromu	<i>CREBBP, EP300</i>	Otozomal dominant	Belirgin yüz özellikleri, Geniş başparmaklar ve halüsler Kısa boy Entelektüel gerilik Çocukluk veya ergenlik döneminde obezite	41
Temple sendromu	<i>14q32.2 bölgedeki sapmalar</i>	Maternal disomi 14	Beslenme güçlükleri Hipotoni Motor gelişimsel gecikme Çocuklukta başlayan merkezi obezite Hafif yüz dismorfizm	42

nış anormallikleri, hipotoni, gecikmiş motor gelişim ve büyüme hormonu, hipotiroidizm, hipogonadizm, ghrelin anormallikleri yenidoğanda ve bebeklik döneminde beslenme güçlüğüne ve kilo alınımının az olması ile karakterizedir (46).

PWS'nin oluşabileceği üç farklı genetik mekanizma vardır, (i) PWS vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturan 15q11.2-q13 bölgesindeki paternal gen ekspresyonunun kaybından kaynaklanmaktadır (47). (ii) Tüm PWS vakalarının yaklaşık %30'unda meydana gelen PWS'nin daha az yaygın formu olan bireyin anneden 15. kromozomun her iki kopyasını da almasıyla ortaya çıkan maternal uniparental disomy (UPD)'dir (48). (iii) PWS vakalarının yaklaşık %3'ünde meydana gelen, kromozom 15'teki imprinting kontrol merkezinin mutasyonu veya kusurudur. Bu nedenle PWS, metilasyon ve histon modifikasyonlarını içeren, spesifik genlerin monoalelik ekspresyonuna ve ebeveyn kökenli genlerin ortaya çıkmasına neden olan epigenetik bir olgunun genomik imprinting hatalarından ve bozukluklarından kaynaklanmaktadır (49).

Alstrom Sendromu (ALMS)

Alstrom sendromu (ALMS), çocuklukta başlayan obezite, aşırı insülin direnci (IR), erken başlangıçlı tip 2 diyabet, karaciğer hastalığı, kardiyomiyopati, kronik böbrek hastalığı, dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterize, ALMS1 genindeki mutasyonların neden olduğu, obezite ile ilişkili otozomal resesif nadir tek gen bozukluğudur (50). ALMS1 proteini, silyer fonksiyon, enerji metabolizması ve hücre döngüsü kontrolünde önemli role sahiptir. ALMS1 proteininin yokluğunun, Alstrom sendromu ile anormal silyer oluşumuna yol açtığını öne sürmüştür (51).

Frajil X Sendromu (FXS)

Frajil X sendromu (FXS), obezite, otistik davranış, kaygı ve erkeklerde zihinsel engelliliğin en yaygın nedenidir. FXS'li bireylerin yaklaşık %10'unda ciddi obezite, hiperfaji, hipogonadizm veya gecikmiş puberte görülmektedir. Genel popülasyonda yaklaşık 4000 erkekten birini etkilemektedir. Xq27.3 kromozomu üzerindeki frajil X mental retardasyon geni (FMR1) tarafından kodlanan nöronal sinaptik bağlantılar için protein translasyonunda önemli rol oynayan Frajil X Mental Retardasyon proteininin (FMRP) eksikliği ile karakterize genetik bozukluktur. FMR1 geninin 5' translasyona uğramamış bölgesinde boyut olarak 200'den büyük CGG tekrarlarının üçlü tekrar sayısının artması nedeniyle oluşmaktadır. Bu genin taşıyıcı durumu veya premutasyon formu, CGG tekrarlarının sayısı 50 ile 200 arasında olduğunda ortaya çıktığı belirlenmiştir. Kadınlarda meydana gelen premutasyon sonraki nesilde tam mutasyona neden olabilmektedir (52, 53).

Fragile X Klinik ve Araştırma Konsorsiyumu tarafından yürütülen çalışmada, FXS'li hastaların genel popülasyona göre daha yüksek vücut ağırlığına sahip olduğunu bildirmiştir (54). Farklı yaş gruplarında 1223 FXS'li hasta üzerinde boylamsal olarak yapılan çalışmada, yaşla birlikte artan BKİ ve yetişkinlikte daha yüksek BKİ Z-skorumları olduğu tespit edilmiştir (53).

Down Sendromu (DS)

Down sendromu (DS) veya Trizomi 21, insanlarda en sık görülen ve kromozom 21'in (T21) tam veya kısmi trizomisinden kaynaklanan kromozomal bozukluktur (55). Trizomi 21 (dişiler için karyotip 47, XX, +21 ve erkekler için 47, XY, +21), yumurta veya sperm gelişimi sırasında 21. kromozomun ayrılmamasından kaynaklanır. Vakaların sadece %2-4'ünde meydana gelen Robertsonian translokasyonlarında, 21. kromozomun uzun kolu yer değiştirir ve başka bir akrosentrik kromozoma bağlanır. Mozaizm, mayotik bölünme dölenmeden sonra meydana gelir ve hücre bölünmesi sırasında bir noktada bir kromozom 21 kaybolur. Böylece, birey mozaik tipteki DS'ye sahip olur veya iki hücre soyuna sahip olur (56).

DS bireylerde yüksek obezite riski, genetik yatkınlık, hipotiroidizm, azalmış fiziksel aktivite, yüksek serum kolesterolü, trigliseritler ve anormal diyet gibi birçok faktöre bağlanabilir. Azalan bilişsel işlev, yiyecek seçimini ve fiziksel aktivite düzeyini etkileyebileceğinden, obezite için tetikleyici faktörlerden biri olabilir. Nordstrom vd. tarafından hafif ve orta derecede DS'li hastalarının beslenme durumlarını karşılaştırdığında anlamlı korelasyon bulunamamıştır (57). Fructuoso vd. tarafından yapılan bir başka çalışma da DS'li fare modelinde obezite ile ilişkili inflamatuvar biyobelirteçler olan galektin-3 ve HSP72 seviyesinde artış olduğunu tespit edilmiştir. DS'de obezite gelişimi için yağ dokusunda düşük dereceli inflamasyona yol açan önemli risk faktörleri olduğunu da belirlenmiştir (58).

Albright Kalıtsal Osteodistrofi (AHO)

Albright kalıtsal osteodistrofi (AHO), orta derecede obezite, kısa boy, zihinsel yetersizlik gibi faktörlerle karakterizedir. G proteinine bağlı reseptörlerin a-uyarıcı alt birimini (G α s) kodlayan uyarıcı G-protein alfa alt birimi (GNAS)'nin heterozigot inaktivasyonundan kaynaklanmaktadır (59). GNAS, 20q13.11 kromozomu üzerinde bulunan ve GNAS1 genindeki mutasyonlara bağlı otozomal dominant geçişli genetik hastalıktır. G α 'ları kodlayan GNAS1 geni, siklik AMP üretmek için G proteinine bağlı reseptörlere (GPCR) bağlanan hormonlar ve ligandlar tarafından sinyalleşmeye aracılık eder. Tiroid veya hipofiz bezlerinde ve renal proksimal tübülde eksprese edilen anneden kalıtsal alellerde mutasyonlar meydana geldiğinde, pa-

ratiroid hormonuna ve hastalığı oluşturan Gas-bağlı reseptörler aracılığıyla sinyal veren diğer hormonlara (psödohipoparatiroidizm tip 1A) direnç geliştiği gösterilmiştir. Baba tarafından kalıtılan alellerde mutasyonlar meydana geldiğinde ise hastalarda hormon direnci olmadan AHO geliştiği belirlenmiştir (60).

WAGR Sendromu

11p13 kromozomundaki (WT1 ve PAX6 genlerinin konumu) delesyon nedeniyle oluşan WAGR sendromu, Wilms tümörü aniridia, ambiguous genitalia ve mental retardasyona (WAGR) yatkınlık ile karakterizedir (61). WAGR sendromu, obezite fenotipine yol açan, kromozom 11p13 beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) genindeki bir delesyon (kromozom 11p14.1) ile ilişkilendirilmiştir (62). Nöronlar, bağışıklık hücreleri, adipositler, endotel hücreleri, monositler ile beyin, kan gibi dokular BDNF'nin ana sentezleme yerleridir (63). WAGR sendromlu kişiler düşük normal doğum ağırlığına sahip olsalar da yaşamlarının daha sonraki yıllarında belirgin obezite geliştiği saptanmıştır (64). WAGR sendromlu 33 hasta üzerinde yapılan çalışmada, BDNF haploins yetmezliği, düşük serum BDNF seviyeleri ve çocuklukta başlayan obezite ile ilişkili olduğunu belirlenmiştir (62).

Cohen Sendromu

Cohen sendromu, 8q22.2 kromozomu üzerindeki vacuolar protein sorting 13 homolog B (VPS13B) geninin otozomal resesif mutasyonundan kaynaklanır (65). Vezikül aracılı protein sınıflandırmasını ve taşınmasını düzenleyen VPS13B, gözün, hematolojik sistemin ve merkezi sinir sisteminin gelişiminde ve fonksiyonunda önemli rol oynayan transmembran proteindir (66).

Cohen sendromlu bireyler genellikle ergenlik dönemlerinde gövde de yağ birikimi ile önemli ölçüde fazla kilolu hale gelirler. Dört ila altı ay gibi kısa bir süre içinde 10-15 kg'lık bir kilo artışı gözlemlenir. Yapılan çalışmalar da Cohen sendromlu hastalarda artan yağ birikiminin, VPS13B proteini içermeyen preadipositlerin yağ depolayan hücrelere farklılaşma eğiliminin artmasından kaynaklandığını belirlenmiştir (67, 68).

Smith-Magenis Sendromu (SMS)

Smith-Magenis sendromu (SMS), 17p11.2 kromozomu üzerindeki RAI1 genindeki heterozigot delesyon veya varyantın neden olduğu genetik bozukluktur (69). SMS sendromlu bireyler de zeka geriliği, gelişimsel gecikme, böbrek anomalileri, uyku bozuklukları, dismorfik özellikler tanımlanmıştır. Ayrıca, PWS'li bireyler gibi uyumsuz/kendine zarar verme, agresif ve yiyecek arama davranışları dahil olmak üzere davranış sorunları ile de karakterize edilmektedir. SMS'li

bireylerde görülen obezitenin moleküler temeli, bozulan sirkadiyen ritmin metabolizma ve tokluk üzerindeki etkileri dahil olmak üzere birkaç farklı faktörle ilişkilendirilmiştir (70). SMS'li hastaların %90'ından fazlası 10 yaşından sonra morbid obez veya obez olduğu tespit edilmiştir (9).

Kallmann Sendromu (KS)

Gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) eksikliği ve anosmi ile karakterize Kallmann sendromu (KS), %65 otozomal dominant, %25 otozomal resesif ve %10 X'e bağlı resesif olmak üzere çoklu genetik kalıtım modellerine sahip, genetik olarak heterojen nadir görülen hastalıktır (71). KS'li bireylerde obezite, anormal göz hareketleri, pitoz, iştih kaybı, tek taraflı renal agenezi, yarık dudak ve/veya damak gibi anomaliler olduğu gözlemlenmiştir (72). KAL1, FGFR1, PROKR2, PROKR2, CHD7, FGF8 olmak üzere 20'den fazla patojenik genin KS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kallmann sendromunun günümüzde yaklaşık %30'u genetik mutasyonlarla açıklanabilmektedir (73).

Sonuç

Obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların gelişimi ve ilerlemesinde genetiğin büyük bir etkisi olduğunu öne süren literatürler olmasına rağmen, bu etki henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. LEP, LEPR, POMC ve MC4R gibi gen mutasyonlarının birbirleriyle ve genetiği ile ilgili daha fazla bilgi elde edilebilirse obezite prevalansı hakkındaki içgörülerimizi geliştirmeye de katkı sağlamış olacaktır. Genetik çeşitlilik, obezite ile ilgili süreçleri ve gen mutasyonlarının normal/anormal fizyoloji ile nasıl etkileşime girdiğini anlamada önemlidir. Teknoloji, genetik mutasyonların ayrıntılı karakterizasyonuna izin verecek şekilde geliştikçe çok etnikli popülasyonlar da genetik mutasyonların büyük, kontrollü çalışmaları ve bunların cerrahi ve/veya cerrahi olmayan kilo verme üzerindeki anlayışımızı da değiştirecektir. Ayrıca gen-yaşam tarzı etkileşimlerine, genetik veya çevresel faktörlere odaklanan gelecekteki çalışmalar, obezite başlangıcı ve gelişiminin karmaşık yapısını anlamaya yardımcı olacaktır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede ve/veya ek dosyalarda mevcuttur.

Yazar Katkıları

MŞ: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Makalenin Yazımı.

UŞ: Çalışmanın planlanması; Görselleştirme; Makalenin Düzenlenmesi.

MC: Çalışmanın planlanması; Kaynakların Sağlanması.

Kaynaklar

- Bautista RJH, Mahmoud AM, Königsberg M, Guerrero NELD. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019;111:503-516.
- Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, Ezzati M. The obesity transition: stages of the global epidemic. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019; 7(3):231-240.
- Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2021;23:3-16.
- Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2018;6(3): 223-236.
- Loos RJ, Yeo GS. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics* 2022;23(2):120-133.
- Golden A, Kessler C. Obesity and genetics. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 2020;32(7):493-496.
- Duis J, Butler MG. Syndromic and Nonsyndromic Obesity: Underlying Genetic Causes in Humans. *Advanced Biology* 2022;6(10):2101154.
- Hurt RT, Frazier TH, McClave SA, Kaplan LM. Obesity epidemic: overview, pathophysiology, and the intensive care unit conundrum. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2011;35:4S-13S.
- Mahmoud R, Kimonis V, Butler MG. Genetics of obesity in humans: A clinical review. *International Journal of Molecular Sciences* 2022;23(19):11005.
- Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes Rendus Biologies* 2017;340(2):87-108.
- Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poirou C. Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments in 2016. *Obesity Facts* 2016;9(3):158-173.
- Thaker VV. Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews* 2017;28(2):379.
- Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and Epigenetics in Obesity. *Metabolism* 2019;92:37-50.
- Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Zahid S, Brancale J, Xia R, et al. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. *Cell* 2019;177(3):587-596.e9.
- Tallon JM, Narciso J, Barros A, Pereira A, Costa AM, Silva AJ. Obesity: nutrition and genetics—a short narrative review. *Health* 2018;10(12):1779-1788.
- Speakman JR, Loos RJJ, O'Rahilly S, Hirschhorn JN, Allison DB. GWAS for BMI: a treasure trove of fundamental insights into the genetic basis of obesity. *International Journal of Obesity* 2018; 42(8):1524-1531.
- Verras GI, Tchabashvili L, Chlorogiannis DD, Mulita F, Argentou MI. Updated clinical evidence on the role of adipokines and breast cancer: a review. *Cancers* 2023;15(5):1572.
- Gereau GB, Garrison SKD, McElligott ZA. Neurotensin and energy balance. *Journal of Neurochemistry* 166(2):189-200. doi: 10.1111/jnc.15868.
- Vohra MS, Benchoula K, Serpell CJ, Hwa WE. AgRP/NPY and POMC neurons in the arcuate nucleus and their potential role in treatment of obesity. *European Journal of Pharmacology* 2022;915: 174611.
- Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T, Walley A. Genetics of severe obesity. *Current Diabetes Reports* 2018;18(10):1-9.
- Vatier C, Gautier JF, Vigouroux C. Therapeutic use of recombinant methionyl human leptin. *Biochimie* 2012; 94(10): 2116-2125.
- Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;19(3):359-374.
- Shakya M, White A, Verchere CB, Low MJ, Lindberg I. Mice lacking PC1/3 expression in POMC-expressing cells do not develop obesity. *Endocrinology* 2021;162(6):bqab055.
- Hilado MA, Randhawa RS. A novel mutation in the proopiomelanocortin (POMC) gene of a Hispanic child: metformin treatment shows a beneficial impact on the body mass index. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2018;31(7):815-819.
- Baxter J, Armijo PR, Flores L, Krause C, Samreen S, Tanner T. Updates on monogenic obesity in a multifactorial disease. *Obesity Surgery* 2019;29:4077-4083.
- Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 receptor signalling: importance for weight regulation and obesity treatment. *Trends in Molecular Medicine* 2019;25(2):136-148.
- Krashes MJ, Lowell BB, Garfield AS. Melanocortin-4 receptor-regulated energy homeostasis. *Nature Neuroscience* 2016;19(2):206-219.
- Chiurazzi M, Cozzolino M, Orsini RC, Di Maro M, Di Minno MND, Colantuoni A. Impact of genetic variations and epigenetic mechanisms on the risk of obesity. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(23):9035.
- Hainer V, Hainerová IA, Kunešová M, Braunerová RT, Zamrazilova H, Bendlová B. Melanocortin pathways: suppressed and stimulated melanocortin-4 receptor (MC4R). *Physiological Research* 2020;69(2):S245.
- Xi B, Takeuchi F, Chandak GR, Kato N, Pan HW, AGEN-T2D Consortium, Mi J. Common polymorphism near the MC4R gene is associated with type 2 diabetes: data from a meta-analysis of 123,373 individuals. *Diabetologia* 2012;55:2660-2666.
- Mărginean CO, Mărginean C, Meliț LE. New insights regarding genetic aspects of childhood obesity: a minireview. *Frontiers in Pediatrics* 2018;6:271.
- Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the FTO Gene Are Associated with Variation in Energy Intake, but Not Energy Expenditure. *Obesity* 2008;16:1961-1965.
- Kaur Y, De Souza RJ, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obesity Reviews* 2017;18(6):603-634.
- Bellad A, Bandari AK, Pandey A, Girimaji SC, Muthusamy B. A novel missense variant in PHF6 gene causing Börjeson-Forsman-Lehman syndrome. *Journal of Molecular Neuroscience* 2020;70: 1403-1409.
- Hidestrand P, Vasconez H, Cottrill C. Carpenter syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery* 2009;20(1):254-256.
- Gupta D, Goyal S. Cornelia de-Lange syndrome. *Journal of the Indian Society of Pedodontics & Preventive Dentistry* 2005;23(1).
- Raible SE, Mehta D, Bettale C, Fiordaliso S, Kaur M, Medne L, Izumi K. Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2019;179(7):1126-1138.
- Abidi FE, Cardoso C, Lossi AM, Lowry, RB, Depetris D, Mattei MG, ve ark. Mutation in the 5' alternatively spliced region of the XNP/ATR-X gene causes Chudley-Lowry syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2005;13:176-183.
- Rogers RC. Coffin-Lowry Syndrome. *Cassidy and Allanson's*

- Management of Genetic Syndromes 2021;171:184.
40. Willemsen MH, Vulto-van Silfhout AT, Nillesen WM, Wisink-Lindhout WM, van Bokhoven H, Philip N, Kleefstra T. Update on Kleefstra syndrome. *Molecular Syndromology*, 2011;2(3-5):202-212.
 41. Milani D, Manzoni FMP, Pezzani L, Ajmone P, Gervasini C, Menni F, Esposito S. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. *Italian Journal of Pediatrics* 2015; 41(1):1-9.
 42. Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saitoh S, Ogata T. Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. *Genetics in Medicine* 2017;19(12):1356-1366.
 43. Delvallée C, Nicaise S, Antin M, Leuvrey AS, Nourisson E, Leitch CC, Muller J. A BBS1 SVA F retrotransposon insertion is a frequent cause of Bardet-Biedl syndrome. *Clinical Genetics* 2021;99(2):318-324.
 44. Marchese E, Ruoppolo M, Perna A, Capasso G, Zacchia M. Exploring key challenges of understanding the pathogenesis of kidney disease in Bardet-Biedl syndrome. *Kidney International Reports* 2020;5(9):1403-1415.
 45. Florea L, Caba L, Gorduza EV. Bardet-Biedl syndrome—Multiple kaleidoscope images: insight into mechanisms of genotype-phenotype correlations. *Genes* 2021;12(9):1353.
 46. Hu S, Huang B, Loi K, Chen X, Ding Q, Luo L, Yang W. Patients with Prader-Willi Syndrome (PWS) Underwent Bariatric Surgery Benefit more from High-Intensity Home Care. *Obesity Surgery* 2022;32(5):1631-1640.
 47. Bittel DC, Butler MG. Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2005;7(14):1-20.
 48. Butler MG. Single gene and syndromic causes of obesity: Illustrative examples. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2016;140:1-45.
 49. Gardner RM, Sutherland GR, Shaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. Oxford University Press: 2012.
 50. Kang S. Adipose tissue malfunction drives metabolic dysfunction in Alström syndrome. *Diabetes* 2021;70(2):323-325.
 51. Li G, Vega R, Nelms K, Gekakis N, Goodnow C, McNamara P, Glynn R. A role for Alström syndrome protein, alms1, in kidney ciliogenesis and cellular quiescence. *PLoS Genetics* 2007;3(1):e8.
 52. Usher LV, DaWalt LS, Hong J, Greenberg JS, Mailick MR. Trajectories of change in the behavioral and health phenotype of adolescents and adults with fragile X syndrome and intellectual disability: Longitudinal trends over a decade. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2020; 50(8):2779-2792.
 53. Choo TH, Xu Q, Budimirovic D, Lozano R, Esler AN, Frye RE, Velinov M. Height and BMI in fragile X syndrome: A longitudinal assessment. *Obesity* 2022;30(3):743-750.
 54. Kidd SA, Lachiewicz A, Barbouth D, Blitz RK, Delahunty C, McBrien D, Berry-Kravis E. Fragile X syndrome: a review of associated medical problems. *Pediatrics* 2014;134(5):995-1005.
 55. Flores-Aguilar L, Iulita MF, Kovecses O, Torres MD, Levi SM, Zhang Y, Cuello AC. Evolution of neuroinflammation across the lifespan of individuals with Down syndrome. *Brain* 2020; 143(12):3653-3671.
 56. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. Down syndrome: an insight of the disease. *Journal of Biomedical Science* 2015;22(1):1-9.
 57. Nordstrøm M, Retterstøl K, Hope S, Kolset SO. Nutritional challenges in children and adolescents with Down syndrome. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2020;4(6):455-464.
 58. Fructuoso M, Rachdi L, Philippe E, Denis RG, Magnan C, Le Stunff H, Dierssen M. Increased levels of inflammatory plasma markers and obesity risk in a mouse model of Down syndrome. *Free Radical Biology and Medicine* 2018;114:122-130.
 59. McMullan P, Maye P, Yang Q, Rowe DW, Germain-Lee EL. Prenatal origin of Gsa inactivation differentially affects bone remodeling in a mouse model of Albright hereditary osteodystrophy. *JBMR Plus* 2022;6(1):e10570.
 60. Butler MG. Imprinting disorders in humans: a review. *Current Opinion in Pediatrics* 2020; 32(6):719.
 61. Tam V, Turcotte M, Meyre D. Established and emerging strategies to crack the genetic code of obesity. *Obesity Reviews* 2019;20(2):212-240.
 62. Han JC. Rare syndromes and common variants of the brain-derived neurotrophic factor gene in human obesity. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2016;140:75-95.
 63. Pandit M, Behl T, Sachdeva M, Arora S. Role of brain derived neurotropic factor in obesity. *Obesity Medicine* 2020;17:100189.
 64. Geets E, Meuwissen ME, Van Hul W. Clinical, molecular genetics and therapeutic aspects of syndromic obesity. *Clinical Genetics* 2019;95(1):23-40.
 65. Rodrigues JM, Fernandes HD, Caruthers C, Braddock SR, Knutsen AP. Cohen syndrome: review of the literature. *Cureus* 2018;10(9).
 66. Uyhazi KE, Binenbaum G, Carducci N, Zackai EH, Aleman TS. Early photoreceptor outer segment loss and retinoschisis in Cohen syndrome. *Ophthalmic Genetics* 2018;39(3):399-404.
 67. Limoge F, Faivre L, Gautier T, Petit JM, Gautier E, Masson D, Duplomb L. Insulin response dysregulation explains abnormal fat storage and increased risk of diabetes mellitus type 2 in Cohen Syndrome. *Human Molecular Genetics* 2015;24(23):6603-6613.
 68. Stryjecki C, Alyass A, Meyre D. Ethnic and population differences in the genetic predisposition to human obesity. *Obesity Reviews* 2018;19(1):62-80.
 69. Smith AC, Gropman AL. Smith-Magenis Syndrome. *Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes* 2021;863-893.
 70. Gandhi A, Wilson T, Foster R, Sisley S, Elsea S. Relationships between food-related behaviors, hyperphagia, obesity, and medication use in Smith-Magenis syndrome. *Genetics in Medicine* 2022;24(3):S79.
 71. Chen K, Wang H, Lai Y. Kallmann Syndrome Due to Heterozygous Mutation in SOX10 Coexisting With Waardenburg Syndrome Type II: Case Report and Review of Literature. *Frontiers in Endocrinology* 2021;11:592831.
 72. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism* 2018;86:124-134.
 73. Amato LGL, Montenegro LR, Lerario AM, Jorge AAL, Guerra Junior G, Schnoll C, Silveira LFG. New genetic findings in a large cohort of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *European Journal of Endocrinology* 2019;181(2):103-119.