Thai JPEN

Better Nutrition for Better Life

บทความทบทวนวิชาการ/ Review article

Received: 20 Oct 2019
Revised: 3 May 2020
Accepted: 11 May 2020

สาเหตุทางพันธุกรรมของโรคอ้วน

มรกต สุวรรณการ

หน่วยโภชนศาสตร์คลินิก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Genetic Causes of Obesity

Morrakot Suwannakarn

Division of Clinical Nutrition, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital

Thai JPEN 2021;29(1):14-23.

บทคัดย่อ

ปัจจุบันโรคอ้วนมีความชุกเพิ่มมากขึ้น โดยมีสาเหตุจากพฤติกรรม สิ่งแวดล้อม และพันธุกรรม การตรวจทางพันธุกรรมในยุคปัจจุบันมีความก้าวหน้า สามารถตรวจค้นพบยีนหลายชนิดที่เป็นสาเหตุของโรคอ้วน ทำให้ผู้ป่วยมีอาการหิวและรับประทานอาหารเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นโรคอ้วนรุนแรงตั้งแต่วัยเยาว์ และผู้ป่วยเหล่านี้ยังมีลักษณะฟีโนไทป์อื่นร่วมด้วย เช่น ความผิดปกติของระบบฮอร์โมน ระบบประสาท เป็นต้น สาเหตุทางพันธุกรรมในโรคอ้วน สามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ โรคอ้วนที่เกิดจากยีนเดี่ยว โรคอ้วนแบบกลุ่มอาการ และโรคอ้วนที่เกิดจากยีนหลายตัว ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะสองกลุ่มแรก การค้นพบสาเหตุทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดโรคอ้วน นำไปสู่การพัฒนายาที่ใช้ในการรักษา อย่างไรก็ตาม วิธีการรักษากลุ่มโรคนี้ส่วนใหญ่ยังอยู่ในระหว่างการวิจัย และจำเป็นต้องได้รับการพัฒนาทั้งด้านวิธีการตรวจและการรักษาต่อไป

Abstract

Nowadays, the prevalence of obesity has increased in society. Behavior, environment and genetic factors all may have a role in developing obesity. Medical genetic testing is rapidly advancing in today's modern era, and many studies have identified variants that cause obesity in several genes. These genes may contribute to obesity by increasing hunger and food intake, especially in severe early-onset obesity. Obese patients usually have other associated phenotypes such as hormonal disorder or neurological abnormalities. These genetic causes of obesity can be classified into three categories, which are monogenic obesity, syndromic obesity and polygenic obesity. This review will focus on the first two categories. Identifying genetic causes of obesity could lead to the development of new medicines and treatments. However, effective treatments are still being investigated and are not available for clinical usage, therefore further studies are still needed.

คำสำคัญ: โรคอ้วน, พันธุกรรม, โรคอ้วนที่เกิดจากยีนเดี่ยว, โรคอ้วนแบบกลุ่มอาการ

Keywords: obesity, genetic, monogenic obesity, syndromic obesity

Corresponding Author: Morrakot Suwannakarn
Division of Clinical Nutrition, Department of Internal Medicine, Pharmongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand
E-mail: morrakot38@gmail.com

บทนำ

โรคอ้วน (obesity) คือ โรคที่เกิดจากร่างกายได้รับพลังงานมากเกินกว่าพลังงานที่ใช้ไป ทำให้ร่างกายสะสมไขมันปริมาณมากกว่าปกติ ซึ่งส่งผลกระทบต่อสุขภาพและระบบสาธารณสุข องค์การอนามัยโลกมีการแบ่งเกณฑ์ค่าระดับดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) เพื่อใช้เป็นแบบคัดกรองภาวะน้ำหนักเกิน (overweight) และโรคอ้วน โดยค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25 กก./ตร.ม. แสดงว่าเริ่มมีภาวะน้ำหนักเกิน และค่าดัชนีมวลกายที่มากกว่าหรือเท่ากับ 30 กก./ตร.ม. หมายถึง โรคอ้วน สำหรับประชากรในทวีปเอเชีย มีข้อเสนอเกณฑ์ในการแบ่งกลุ่ม โดยใช้ค่าดัชนีมวลกายที่มากกว่าหรือเท่ากับ 23 กก./ตร.ม. หมายถึง ภาวะน้ำหนักเกิน และค่าดัชนีมวลกายที่มากกว่าหรือเท่ากับ 25 กก./ตร.ม. หมายถึง โรคอ้วน[1]

ข้อมูลองค์การอนามัยโลก ในปี ค.ศ. 2016 พบว่าทั่วโลกมีผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักตัวเกิน (โดยใช้เกณฑ์ค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25 กก./ตร.ม.) ประมาณ 1.9 พันล้านคน และเป็นโรคอ้วน (โดยใช้เกณฑ์ค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30 กก./ตร.ม.) อย่างน้อย 650 ล้านคน หรือ กล่าวคือร้อยละ 39 ของผู้ใหญ่ทั่วโลกมีน้ำหนักเกินและร้อยละ 13 เป็นโรคอ้วน[2] ในขณะที่ความชุกของภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนในเด็กเพิ่มสูงขึ้นเช่นเดียวกัน จำนวนเพิ่มจากร้อยละ 4.2 ในปี พ.ศ. 2533 เป็นร้อยละ 6.7 ในปี พ.ศ. 2553[3] การสำรวจในประชากรไทยที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไปในปี พ.ศ. 2557[4] พบว่าความชุกของภาวะอ้วน (ค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25 กก./ตร.ม.) มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับผลการสำรวจเมื่อปี พ.ศ.2552[5] พบว่าในผู้หญิงความชุกเพิ่มจากร้อยละ 40.7 เป็นร้อยละ 41.8 ส่วนผู้ชายเพิ่มจากร้อยละ 28.4 เป็น 32.9

ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมส่งผลต่อการเกิดโรคอ้วนเป็นอย่างมาก ในขณะเดียวกันปัจจัยด้านพันธุกรรมมีความสำคัญเช่นเดียวกัน ความผิดปกติด้านพันธุกรรม เช่น ความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องต่อระบบการควบคุมความอยากอาหารและน้ำหนักส่งผลให้เกิดโรคอ้วน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคอ้วนรุนแรง หรือโรคอ้วนรุนแรงที่เกิดในผู้ที่มีอายุน้อย ซึ่งผู้ป่วยมักจะมีภาวะแทรกซ้อนตามมา การค้นพบโครโมโซมที่เป็นตัวควบคุมสมดุลพลังงาน (energy homeostasis) ในมนุษย์ทำให้เกิดการเรียนรู้ถึงสาเหตุของโรคอ้วนในทางพันธุกรรม รวมถึงการพัฒนาการรักษาและยาชนิดใหม่

ในปี ค.ศ. 1907 Von Noorden ได้นำเสนอความคิดเรื่องโรคอ้วนที่มีมาแต่กำเนิด หรือสาเหตุที่เกิดจากภายในร่างกาย[6] ซึ่งทำให้เกิดการสืบค้นปัจจัยทางพันธุกรรมต่อโรคอ้วนตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา[7]

Stunkard และคณะ[8] ได้ศึกษาความอ้วนในแฝดบุญธรรม (adopted twins) วัยผู้ใหญ่ชาวเดนมาร์ก จำนวน 540 คน พบว่าน้ำหนักใกล้เคียงกับพ่อแม่ผู้ให้กำเนิด (biological parents) ทั้ง ๆ ที่แฝดได้รับการเลี้ยงดูจากครอบครัวบุญธรรม Silventoinen และคณะ[9] ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่าในแฝด การเปลี่ยนแปลงอัตราพันธุกรรม (variable heritability) ของน้ำหนักในช่วงชีวิต มีผลโดยรวมทั้งหมดระหว่างร้อยละ 45-90 โดยการศึกษาในแฝดพบอัตราพันธุกรรมสูงสุดในช่วงวัยเด็กตอนต้น วัยรุ่น และวัยผู้ใหญ่ นอกจากนี้พันธุกรรมยังส่งผลต่อพฤติกรรมที่ทำให้เกิดโรคอ้วน เช่น รูปแบบการรับประทานอาหาร และการออกกำลังกาย[9]

แนวโน้มความชุกของโรคอ้วนในเด็ก วัยรุ่น และวัยผู้ใหญ่ ได้เพิ่มสูงขึ้นตามความเป็นอยู่รูปแบบในเมืองที่มากขึ้น ซึ่งเป็นสิ่งที่แสดงให้เห็นถึงปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมเป็นสาเหตุที่สำคัญ อย่างไรก็ตาม แต่ละบุคคลมีความแตกต่างด้านน้ำหนักและมวลไขมัน แสดงให้เห็นว่าความอ้วนเกิดจากปัจจัยอื่น ๆ อีกหลายด้าน ได้แก่ พันธุกรรม การเติบโต นิสัย และสิ่งแวดล้อม

เทคโนโลยีทางพันธุกรรมในปัจจุบันมีก้าวหน้าและแม่นยำในการระบุการเปลี่ยนแปลงของลำดับของนิวคลีโอไทด์ (single nucleotide) ซึ่งสามารถอธิบายกลไกระดับโมเลกุลที่มีผลต่อการควบคุมน้ำหนัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการหาลำดับนิวคลีโอไทด์แบบ high throughput sequencing กับการหาลำดับ exome จีโนม (genome) และ targeted sequencing ในแต่ละบุคคล ซึ่งทำให้เข้าใจถึงพยาธิสภาพของการควบคุมน้ำหนัก นอกจากนั้นเทคโนโลยีดังกล่าวยังสามารถนำมาใช้พัฒนาการรักษาได้ในอนาคต

อย่างไรก็ตามการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายยังคงเป็นการรักษาหลักในการลดน้ำหนัก โดยปัจจัยทางพันธุกรรมในแต่ละคนอาจส่งผลต่อการลดน้ำหนักแตกต่างกัน ดังนั้นผู้ที่มีประวัติสงสัยโรคทางพันธุกรรม หรือในผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลักอาจพิจารณาให้มีการสืบค้นทางพันธุกรรม

สาเหตุทางพันธุกรรมของโรคอ้วน แยกได้เป็น 3 สาเหตุ ดังนี้

1. โรคอ้วนที่เกิดจากยีนเดี่ยว (monogenic obesity) เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนเดี่ยว ส่วนใหญ่เกิดที่บริเวณตำแหน่ง leptin-melanocortin pathway

2. โรคอ้วนแบบกลุ่มอาการ (syndromic obesity) โรคอ้วนรุนแรงสัมพันธ์กับลักษณะฟีโนไทป์ (phenotypes) อื่น ๆ เช่น ความผิดปกติด้านระบบประสาท หรืออวัยวะระบบอื่นผิดปกติ

3. โรคอ้วนที่เกิดจากยีนหลายตัว (polygenic obesity) เกิดจากยีนจำนวนมากร่วมกัน ส่งผลต่อสิ่งแวดล้อมที่ทำให้น้ำหนักเพิ่ม

ซึ่งในบทความนี้ ผู้นิพนธ์จะขอกล่าวถึงเฉพาะสองสาเหตุแรก คือ โรคอ้วนที่เกิดจากยีนเดี่ยว และ แบบกลุ่มอาการ

กลไกควบคุมความหิวและความอิ่ม ผ่านระบบประสาทส่วนกลาง

ระบบประสาทส่วนกลางมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการรับประทานอาหาร ผ่านทางการติดต่อสื่อสารกันระหว่างระบบทางเดินอาหาร และสมอง (gut-brain axis) โดยมี leptin-melanocortin pathway บริเวณสมองส่วน hypothalamus เป็นตัวสำคัญในการควบคุมสมดุลพลังงาน[10] สัญญาณจากร่างกายส่งผ่านจากเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ เช่น จากทางเดินอาหาร โดยมีฮอร์โมน ghrelin, peptide YY (PYY), cholecystokinin (CCK), glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ฮอร์โมนจากตับอ่อน เช่น อินซูลิน, ฮอร์โมนจากเนื้อเยื่อไขมัน เช่น leptin และ adiponectin อีกทั้ง mechano-receptor ที่ตอบสนองต่อการยืดขยายของกระเพาะอาหาร เมื่อร่างกายรับสัญญาณ จะถูกส่งไปยังสมองส่วน hypothalamus ซึ่งมีหน้าที่รวบรวมสัญญาณเหล่านี้และส่งคำสั่งผ่านต่อไปเพื่อควบคุมสมดุลพลังงาน

Leptin-melanocortin pathway ถูกกระตุ้นโดยสัญญาณจากร่างกาย ผ่านไปยัง leptin receptor (LEPR) และตัวรับอินซูลิน (insulin receptors; INSR) บริเวณประสาท hypothalamus ตรง arcuate nucleus หลังจากนั้นสัญญาณที่ได้รับจะถูกควบคุมโดยเซลล์ประสาท 2 ชุด ได้แก่ ชุดที่ 1 คือ pro-opiomelanocortin (POMC) และ cocaine-and amphetamine regulated transcript (CART) ผลิตเปปไทด์ที่ควบคุมความเบื่ออาหาร (anorexigenic peptide) ในขณะที่ ชุดที่ 2 คือ เซลล์ประสาทที่ผลิต agouti-related peptide (AGRP) และ neuropeptide-Y (NPY) มีฤทธิ์กระตุ้นความอยากอาหาร (orexia)[11]

หลังจากผ่านกระบวนการ translational processing ด้วย proconvertase 1 (PC1) และ proconvertase 2 (PC2) เซลล์ประสาท POMC จะผลิตสารเปปไทด์ ได้แก่ α-, β- และ γ-melanocyte stimulating hormone (MSH) และ β-endorphins[12]

AGRP และ α-MSH จะแย่งกันจับกับ melanocortin-4 receptor (MC4R) ที่บริเวณ paraventricular nucleus ใน hypothalamus การจับกันของ α-MSH กับ MC4R ส่งผลให้เกิดสัญญาณทำให้ร่างกายรู้สึกอิ่ม ในขณะที่ AGRP ส่งผลให้เกิดสัญญาณของความหิว[13] หลังจากนั้น สัญญาณจาก MC4R จะส่งผ่านเซลล์ประสาทกลุ่มที่ 2 (secondary effector neurons) ขึ้นไปยังสมองส่วน higher cortical centers กระบวนการนี้เกี่ยวข้องกับ brain derived neurotrophic factor (BDNF) และ neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 (NTRK2) ดังนั้น การกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมทางเดินประสาทนี้ ส่งผลให้เกิดโรคอ้วนได้ ดังแสดงในรูปที่ 1[14]

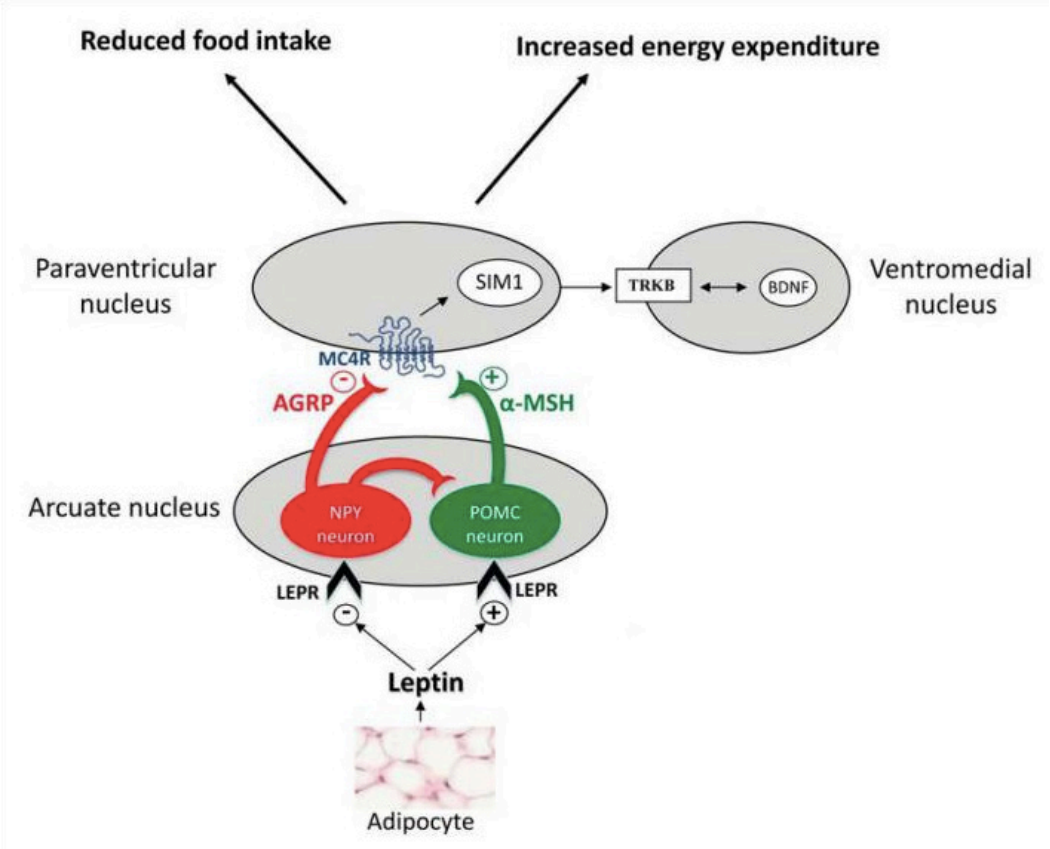
โรคอ้วนที่เกิดจากยีนเดี่ยว (monogenic obesity)

มีการค้นพบยีนจำนวนมากที่เป็นสาเหตุของโรคอ้วนที่เกิดจากยีนเดี่ยว ส่งผลต่อระบบการควบคุมความอยากอาหารและน้ำหนัก ลักษณะแสดงออกฟีโนไทป์ มักเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนแบบ homozygous หรือ compound heterozygous สาเหตุของโรคอ้วนที่เกิดจากยีนเดี่ยว ดังแสดงในตารางที่ 1[14]

Leptin mutations

Leptin เป็น cytokine ที่หลั่งจากเซลล์ไขมัน (adipocytes) ทำหน้าที่ส่งสัญญาณบอกภาวะพลังงานในร่างกาย และกระตุ้นสัญญาณอิ่มในสมองส่วน hypothalamus ซึ่งฮอร์โมน leptin ถูกควบคุมด้วย leptin gene ที่ตั้งอยู่บนโครโมโซม 7q13.3[15]

Congenital leptin deficiency เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive mode of inheritance) ถูกค้นพบครั้งแรกในเด็กปากีสถาน 2 คนที่เป็นญาติกัน โดยทั้งคู่เป็นโรคอ้วนรุนแรง สาเหตุเกิดจากการกลาย



AGRP, agouti-related peptide; BDNF, brain derived neurotrophic factor; LEPR, leptin receptor; NPY, neuropeptide-Y; POMC, pro-opiomelanocortin; SIM1, single-minded 1; TRKB, tyrosine kinase receptor; α-MSH, α-melanocyte stimulating hormone

รูปที่ 1 Leptin-melanocortin pathway[14]

พันธุ์แบบเลื่อนกรอบอ่านลำดับเบส (frameshift mutation)[16] หลังจากนั้นมีการค้นพบกลายพันธุ์ของยีน leptin อีกประมาณ 10 ชนิดตามมา ลักษณะฟีโนไทป์เด่นชัดของผู้ป่วย คือ น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วหลังเกิด ทั้ง ๆ ที่น้ำหนักแรกเกิดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ส่งผลให้เกิดภาวะโรคอ้วนรุนแรงตั้งแต่วัยเด็ก สาเหตุจากผู้ป่วยมีการกินอาหารมาก (hyperphagia)

นอกจากนี้ผู้ป่วยเด็กบางราย มีภาวะการติดเชื้อแบคทีเรียรุนแรงเนื่องมาจากความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกันชนิด T cell[16] และมีฮอร์โมนเพศต่ำจากภาวะ hypogonadotrophic hypogonadism[17] ผู้ป่วยมักเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคอ้วนรุนแรง ได้แก่ ระดับอินซูลินในเลือดสูง ภาวะไขมันสะสมในตับและไขมันในเลือดสูง ฮอร์โมน leptin มีปริมาณแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละคน โดยพบได้ตั้งแต่ปริมาณต่ำ บางรายอาจตรวจไม่พบ จนไปถึงตรวจพบปริมาณปกติ แต่ฮอร์โมนไม่สามารถออกฤทธิ์ได้[18]

ในปัจจุบัน โรคขาด leptin แต่กำเนิดสามารถรักษาด้วย recombinant leptin ทำให้ลดภาวะอ้วน ฟื้นฟูการทำงานของระบบอวัยวะสืบพันธุ์และระบบภูมิคุ้มกัน[18,19] สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration; USFDA) ได้อนุญาตให้มีการใช้ Myalept (metreleptin) ในการรักษาภาวะขาด leptin แต่กำเนิดและภาวะ lipodystrophy[20]

Leptin Receptor (LEPR) mutations

การกลายพันธุ์ของ leptin receptor (LEPR) มีลักษณะแสดงออกทางฟีโนไทป์คล้ายกับภาวะขาดฮอร์โมน leptin โดยที่ตรวจปริมาณฮอร์โมน leptin มีค่าปกติ[21] การตรวจทางพันธุกรรม sequencing สามารถระบุการกลายพันธุ์ของ LEPR

ตารางที่ 1 โรคอ้วนที่เกิดจากยีนเดี่ยว[14]

ยีน	การกลายพันธุ์	ความชุก	โรคอ้วน	ลักษณะแสดงออกทางฟีโนไทป์อื่น ๆ
Leptin	Homozygous mutation	พบน้อยกว่า 100 รายทั่วโลก	อาการรุนแรง ตั้งแต่แรกเกิด	- Gonadotropic, thyrotropic insufficiency - ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง
Leptin receptor	Homozygous mutation	ร้อยละ 2 ถึง 3 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคอ้วนรุนแรงตั้งแต่วัยเยาว์	อาการรุนแรงตั้งแต่แรกเกิด	- Gonadotropic, thyrotropic, somatotropic insufficiency - ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง
Proopiomelanocortin	Homozygous หรือ compound heterozygous	พบน้อยกว่า 10 รายทั่วโลก	อาการรุนแรงตั้งแต่อายุเดือนแรก	- Adrenocorticotropic hormone insufficiency - ฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ - ผมแดง (ginger hair)
Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1	Homozygous หรือ compound heterozygous	พบน้อยกว่า 20 รายทั่วโลก	อาการรุนแรงเริ่มในช่วงวัยเด็ก	- Adrenal, gonadotropic, thyrotropic, somatotropic insufficiency
Single-minded 1	Translocation ระหว่างโครโมโซม 1p22.1 และ 6q16.2 ใน SIM1 gene	พบน้อยกว่า 50 รายทั่วโลก	อาการรุนแรงเริ่มในช่วงวัยเด็ก	- Neurobehavioral feature - อารมณ์แปรปรวน (emotional lability) - ออทิสติก
Neurotrophic tyrosine receptor kinase 2	De novo heterozygous mutation	พบน้อยกว่า 10 รายทั่วโลก	อาการรุนแรงตั้งแต่อายุเดือนแรก	- พัฒนาการช้า - พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง

ได้ ผู้ป่วยอาจมีภาวะขาดฮอร์โมนการเจริญเติบโตและฮอร์โมนไทรอยด์ร่วมด้วย[22] ถึงแม้โรคนี้มีอาการแสดงคล้ายกับภาวะขาดฮอร์โมน leptin แต่ homozygous LEPR mutation นี้ไม่สามารถรักษาโดยการให้ recombinant leptin

Pro-opiomelanocortin (POMC) mutations

การขาด POMC ทำให้ไม่สามารถผลิต adrenocorticotropic hormone (ACTH), α- MSH และ β-endorphins เนื่องจาก α- MSH ทำหน้าที่ทั้งควบคุมความอยากอาหารและการมีสารสีจับ (pigmentation) ผู้ป่วยมีอาการแสดง ได้แก่ ผมสีแดง (ginger hair) โรคอ้วนรุนแรง ภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมหมวกไต (adrenal infufficiency) เนื่องมาจากการขาด ACTH การตระหนักถึงภาวะขาดฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตและรีบให้การรักษาด้วย glucocorticoid มีความสำคัญอย่างยิ่ง

ปัจจุบันการค้นพบยา setmelanotide เป็น melanocortin-4 receptor agonist พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคขาดโปรตีน POMC[23]

Melanocortin 4 receptor (MC4R) deficiency

Melanocortin 4 receptor (MC4R) เป็น G-protein coupled ประกอบไปด้วยตัวรับ 7 ตัวที่เยื่อหุ้มเซลล์ บริเวณ hypothalamus ซึ่งเป็นสมองส่วนที่ควบคุมความอยากอาหาร การศึกษาในหนูทดลองพบว่าการจับกันของ α - MSH ที่สร้างจาก POMC ต่อ MC4R มีผลยับยั้งการกิน[24] นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของ MC4R ทั้งในรูปแบบยีนเด่นและยีน

ด้อย พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคอ้วนชนิดถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ตั้งแต่วัยเยาว์ (inherited early-onset obesity) โดยมีความชุกร้อยละ 0.5-6 ในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน[25-29]

ผู้ป่วยโรคนี้มีการกินอาหารมาก (hyperphagia) มีพฤติกรรมในการหาอาหารมาให้ได้ (food-seeking behavior) มีความสูงมากกว่าเพื่อนในรุ่นเดียวกัน อาจพบความดันเลือดสูงได้ แต่จะไม่พบลักษณะรูปร่างผิดปกติ (dysmorphic) ปัจจุบันการรักษาเพื่อเพิ่มความอิ่มอยู่ในระหว่างการศึกษา ยังไม่ได้นำมาใช้ในทางคลินิก

Proconvertase (PC1/2) deficiency

Proprotein convertase-1/2 คือ neuroendocrine convertase endproteases ทำหน้าที่ในการเปลี่ยน large precursor protein ไปเป็น mature bioactive product[30] การขาด PC1/PC2 ทำให้เกิดภาวะอ้วนรุนแรงตั้งแต่วัยเยาว์ มีความบกพร่องในการทำงานของระบบต่อมหมวกไต ระบบสืบพันธุ์ ระบบการสร้างฮอร์โมนเจริญเติบโต และต่อมไทรอยด์ ภาวะน้ำตาลต่ำหลังรับประทานอาหาร (postprandial hypoglycemia) จากการบกพร่องในการทำงานของอินซูลิน ภาวะถ่ายเหลวรุนแรงจากการดูดซึมบกพร่องในทารกแรกเกิด (severe malabsorptive neonatal diarrhea) และโรคเบาจืดที่เกิดจากความผิดปกติของสมอง (central diabetes insipidus)[31-33] ปัจจุบันโรคนี้ยังไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน

Single-minded homologue of drosophila (SIM1) deficiency

SIM1 เป็น transcription factor ตั้งอยู่บนโครโมโซมที่ 6q16 ออกฤทธิ์ที่ paraventricular nucleus บริเวณสมองส่วน hypothalamus เป็นตัวสำคัญที่ควบคุมความอยากอาหาร[34] การขาดหายไปหรือเกิด heterozygous mutations ของ SIM1 ส่งผลให้เกิดการกินอาหารมากผิดปกติ และอาการทางระบบประสาท เช่น ไม่มีสมาธิ ความจำเสื่อม อารมณ์แปรปรวน หรือออทิสติก[35]

โรคอ้วนแบบกลุ่มอาการ (syndromic obesity)

โรคอ้วนแบบกลุ่มอาการ สาเหตุเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของยีนเดี่ยวหรือบริเวณโครโมโซมที่ประกอบด้วยหลายยีน โรคอ้วนเป็นลักษณะหนึ่งของประมาณร้อยกลุ่มอาการ ยังมีอีกหลายกลุ่มอาการที่ไม่ได้มีการตั้งชื่อ และร้อยละ 13.9 มีมากกว่าหนึ่งชื่อ[36] มักจะมีลักษณะฟีโนไทป์อื่น ๆ นอกเหนือจากโรคอ้วนรุนแรงตั้งแต่วัยเยาว์ อาการอื่น ๆ ที่มักพบร่วมด้วย ได้แก่ ความบกพร่องทางสติปัญญา ลักษณะใบหน้าผิดปกติ และความผิดปกติของอวัยวะหรือระบบอื่น ๆ กลุ่มอาการโรคอ้วนที่พบบ่อย ได้แก่ Bardet-Biedl และ Prader-Willi syndrome

Bardet-Biedl syndrome (BBS)

Bardet-Biedl syndrome เป็นกลุ่มโรคที่มีการถ่ายทอดพันธุกรรมของยีนด้อย (autosomal recessive) มีความผิดปกติที่ ciliopathy สาเหตุของโรคเกิดจากความผิดปกติใน immotile cilia ซึ่งมีหน้าที่หลักเปรียบเสมือนตัวรับสัญญาณและส่งผลควบคุม signal transduction pathway หน่วยของ immotile cilia หรือ BBSome ประกอบด้วย cilium, basal body, chaperonin complex และ membrane protein ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักในการทำงานของ cilium ขณะนี้ ได้มีการค้นพบยีนจำนวน 16 ยีนที่เปลี่ยนแปลงการทำงานของ BBSome (BBS1-BBS16)

ผู้ป่วยจะมีการเจริญผิดเพี้ยนของจอตา (retinal dystrophy) ภาวะอ้วน สภาพนิ้วเกิน (post-axial polydactyly) ไตทำงานผิดปกติ การเรียนรู้ช้า และ hypogonadism[37] ลักษณะฟีโนไทป์ปรากฏให้เห็นช้าในช่วงสิบปีแรกของชีวิต แรกเกิดอาจจะมีแค่นิ้วรยางค์เกิน อาจจะมีหรือไม่มีความผิดปกติแขนขาร่วมด้วย ต่อมาพบอาการตาฟางกลางคืน (night blindness) อาการโรคกลัวแสง (photophobia) การมองเห็นภาพส่วนกลางลดลง (central visual loss) และตาบอดสี ซึ่งจะนำไปสู่การวินิจฉัยโรค

โรคอ้วนพบได้ร้อยละ 17-86 ถึงแม้ว่าน้ำหนักแรกเกิดปกติ ผู้ป่วยจะมีอุบัติการณ์ของเบาหวานชนิดที่ 2 ภาวะฮอร์โมนเพศต่ำ บกพร่องด้านสติปัญญา ความบกพร่องในการพูด ความผิดปกติในระบบไตและระบบหัวใจ

Prader-Willi Syndrome (PWS)

Prader-Willi Syndrome เป็นโรคที่พบบ่อยของกลุ่มอาการโรคอ้วน อาการแสดง ได้แก่ ภาวะตัวอ่อนตั้งแต่แรกเกิด (severe neonatal hypotonia) ความผิดปกติในการรับประทานอาหาร (eating disorder) ซึ่งมีหลายระยะ ตั้งแต่ anorexia และเลี้ยงไม่โต (failure to thrive) ในช่วงแรกเริ่มของทารก ไปจนถึงมีการกินอาหารมากอย่างรุนแรง (severe hyperphagia) จนไม่สามารถควบคุมการรับประทานได้ เมื่อ

อายุประมาณ 4-8 ปี[38] อาการแสดงอื่น ได้แก่ ใบหน้าผิดปกติ (dysmorphic facies) ความบกพร่องทางปัญญา (cognitive impairment) พฤติกรรมผิดปกติ (behavioral abnormalities) พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อช้า (delayed motor development) และการขาดฮอร์โมน ได้แก่ ฮอร์โมนเจริญเติบโต ฮอร์โมนไทรอยด์ ฮอร์โมนเพศ ความผิดปกติของฮอร์โมน ghrelin[39]

กลุ่มอาการนี้เกิดจากการขาดหายไปของ paternal chromosome segment 15q11-q13 มีการค้นพบยีนอย่างน้อย 5 ยีน ที่ตั้งอยู่บริเวณ PWS chromosomal region และแสดงผลที่ hypothalamus ได้แก่ Makorin3 (MKRN3), MAGE-like 2 (MAGEL2), Necdin (NDN), Nuclear pore associated protein1 (NPAP1), SNRPN upstream reading frame-Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N (SNURF-SNRPN)[40] กลไกที่แน่ชัดในการทำให้เกิดโรคอ้วนรุนแรงยังอยู่ในระหว่างการศึกษา และมียีนจำนวนหนึ่งที่ยังไม่ได้รับการศึกษา ซึ่งอาจกลายพันธุ์และเป็นสาเหตุอธิบายความหลากหลายของโรค PWS

แนวทางการวินิจฉัย

ปัจจุบันความชุกของโรคอ้วนเพิ่มสูงขึ้น แพทย์ผู้ดูแลมีความสำคัญอย่างยิ่งในการตระหนักถึงข้อบ่งชี้ของการตรวจโรคทางพันธุกรรม (genetic testing) สำหรับเด็กที่มีโรคอ้วนรุนแรงตั้งแต่วัยเยาว์ (BMI > 120% of 95th percentile for age of CDC 2000) การกินอาหารมาก โรคร่วมของระบบต่อมไร้ท่อ และมีประวัติการแต่งงานกันเองในครอบครัว (consanguinity) เป็นต้น

ผู้ที่มีความผิดปกติของการพัฒนาทางระบบประสาท และบกพร่องทางปัญญา อาจพิจารณาส่งตรวจ high-resolution karyotype ตรวจ methylation ของโครโมโซม 15 ตรวจ comparative genomic hybridization array (CGH) เพื่อตรวจหาความผิดปกติของโครโมโซม

โรคอ้วนแบบกลุ่มอาการมีลักษณะอาการแสดงเฉพาะในแต่ละกลุ่มโรค ซึ่งนำไปสู่การวินิจฉัย สำหรับโรคอ้วนที่เกิดจากยีนเดี่ยวอาจจะมีลักษณะเฉพาะโรค เช่น ผมสีแดง ในการกลายพันธุ์ของ POMC ปัจจุบันสามารถส่งตรวจยีน สำหรับวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมได้ เช่น LEP, LEPR, POMC การส่งตรวจระดับ leptin มีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะขาด leptin เนื่องจากระดับ leptin จะสูงขึ้นตามระดับมวลไขมัน แต่ระดับ leptin ไม่สามารถวินิจฉัยโรค LEPR deficiency ได้ ผู้ตรวจควรอธิบายและให้คำปรึกษากับผู้ป่วยหรือญาติในโรคที่เป็นและการวินิจฉัยก่อนทำการตรวจทางพันธุกรรม

แนวทางการรักษา

โรคอ้วนที่เกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรม การรักษาทางโภชนาการและการออกกำลังกาย เป็นการรักษาอันดับแรก ในผู้ป่วยเด็กโรค PWS แนวทางการรักษาคือ ปรับเปลี่ยนรูปแบบการรับประทานอาหารในแต่ละระยะ โดยระยะ hyperphagia phase จะควบคุมน้ำหนักโดยการรับประทานที่ปริมาณ 7 กิโลแคลอรี/เซนติเมตร ของความสูงต่อวัน[41] อย่างไรก็ตาม ไม่มีการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าอย่างเป็นระบบ (systematic prospective) ถึงการใช้แนวทางการรักษาที่เฉพาะเจาะจง และการรักษาจำเป็นต้องปรับขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย ถึงแม้จะมีการศึกษาถึงการใช้สูตรอาหาร ketogenic diet หรือการจำกัดอาหารด้วยวิธีอื่นๆ คำแนะนำแนวทางการรักษาในปัจจุบันแนะนำการจำกัดพลังงานแบบสมดุล (balanced calorie reduction) โดยสัดส่วนของสารอาหารหลักเป็นคาร์โบไฮเดรตร้อยละ 60 โปรตีนร้อยละ 15 ไขมันร้อยละ 25 และเน้นอาหารที่ค่าดัชนีน้ำตาลต่ำ (low glycemic index)

การรักษาด้วยยา ได้แก่ ยาฉีด recombinant leptin สำหรับรักษาโรคขาด leptin ยา setmelanotide เป็น melanocortin-4 receptor agonist สำหรับรักษาโรค POMC deficiency โดยที่ไม่มีผลข้างเคียงความดันเลือดสูงหรือผลในการเพิ่มการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (erectile dysfunction) Kuhnen และคณะ[23] ได้รายงานการใช้ยา setmelanotide ในผู้ใหญ่โรค POMC deficiency 2 ราย ผู้ป่วยมีค่าดัชนีมวลกายเดิมที่ 49.8 และ 54.1 กก./ตร.ม. ตามลำดับ หลังจากได้รับการรักษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าน้ำหนักลด 20-26 กก. (คิดเป็นร้อยละ 13.4-16.6) ผู้ป่วยมีความอิ่มเพิ่มขึ้นและคุณภาพชีวิตดีขึ้น นอกจากนี้ยา oxytocin ชนิดพ่นจมูก (nasal oxytocin) ถูกนำมาใช้ในการรักษา PWS เนื่องจากมีการค้นพบว่าโรคนี้อาจสัมพันธ์กับการลดลงของเซลล์ประสาท oxytocin ซึ่งผลการใช้ยาดังกล่าวพบว่าช่วยในเรื่องพฤติกรรมการกินอาหารและโรคอ้วน[42, 43] ยา MC4R receptor agonists ยังอยู่ในช่วงการศึกษาทดลอง สิ่งสำคัญของยาที่ใช้รักษาคือ การใช้ neuropeptide รักษาโรคอ้วนทางพันธุกรรม ยาสามารถเข้าสู่ระบบประสานส่วนกลางได้เพียงพอและออกฤทธิ์ต่อศูนย์ควบคุมน้ำหนัก[44]

การรักษาโรคอ้วนด้วยวิธีผ่าตัด (bariatric surgery) เป็น

วิธีที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคอ้วนรุนแรงในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ ในปี ค.ศ. 1975 Soper และคณะ[45] ได้รายงานผลการผ่าตัด bariatric surgery ในผู้ป่วย PWS 7 ราย ที่มีโรคอ้วนรุนแรง พบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงเร็ว และผู้ป่วย 3 ราย ต้องได้รับการผ่าตัดใหม่เพื่อให้น้ำหนักลดลงมากขึ้น แต่ยังมีการถกเถียงถึงผลของการผ่าตัด bariatric surgery ในกลุ่มผู้ป่วยโรคอ้วนทางพันธุกรรมและโรคอ้วนแบบกลุ่มอาการ Scheiman และคณะ[46] ทำการศึกษาแบบย้อนกลับในผู้ป่วย PWS 60 ราย ที่ได้รับการผ่าตัด bariatric surgery พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงมากมาย ได้แก่ แผลติดเชื้อ ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ขาและปอด น้ำหนักที่กลับมาเพิ่มขึ้น ภาวะตอบสนองไม่ดีต่อการผ่าตัด ผู้ป่วยบางรายต้องได้รับการผ่าตัดแก้ไข และผู้ป่วย 2 รายเสียชีวิต[46] Alqahtani และคณะ[47] ได้ทำการศึกษาแบบ case-control ในผู้ป่วย PWS 24 ราย ที่ได้รับการผ่าตัด bariatric surgery พบว่าผู้ป่วย PWS มีการลดลงของดัชนีมวลกาย 22.2 (±14.6) กก./ตร.ม. เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ลดลง 37.9 (±12.1) กก./ตร.ม.

อย่างไรก็ตาม การดูแลผู้ป่วยโรคอ้วนแบบกลุ่มอาการหรือมีความบกพร่องทางสติปัญญา ควรมีการดูแลอย่างเป็นองค์รวมทั้งก่อนและหลังการผ่าตัด รวมถึงการติดตามหลังผ่าตัดอย่างใกล้ชิด และในอนาคตการศึกษาอย่างเป็นระบบยังมีความจำเป็น เพื่อดูผลของการรักษาในระยะยาวต่อไป[42]

บทสรุป

ปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมส่งผลให้เกิดโรคอ้วนในวัยเด็ก วัยรุ่น และวัยผู้ใหญ่ การตระหนักและพิจารณาถึงโรคทางพันธุกรรมในผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีอาการอ้วนตั้งแต่วัยเยาว์หรือมีลักษณะทางฟีโนไทป์อื่นๆ ร่วมด้วย จะทำให้ทีมผู้รักษาวินิจฉัยสาเหตุของโรคได้ถี่ถ้วนมากขึ้น และนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Western Pacific Region. The International Association for the Study of Obesity and the International Obesity Task Force. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney, Australia: Health Communications Australia Pty Limited; 2000.
2. World Health Organization. Obesity and overweight Fact sheet. [Internet] 2020 [cited 2020 Apr 1]; Available from: URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
3. De Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. Am J Clin Nutr 2010;92(5):1257-64.
4. วิชัย เอกพลากร, ลัดดา เหมาะสุวรรณ, นิชรา เรืองดารกานนท์, วราภรณ์ เสถียรนพเกล้า, หทัยชนก พรรคเจริญ. การสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 5 พ.ศ. 2557.นนทบุรี: สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข, 2559.
5. วิชัย เอกพลากร, เยาวรัตน์ ปรปักษ์ขาม, สุรศักดิ์ ฐานีพานิชสกุล, หทัยชนก พรรคเจริญ, วราภรณ์ เสถียร นพเกล้า, กนิษฐา ไทยกล้า. การสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 4 พ.ศ. 2551-2552. นนทบุรี: บริษัท เดอะ กราฟิโก ซิสเต็มส์ จำกัด, 2553.
6. Pennington AW. A reorientation on obesity. N Engl J Med 1953;248(23):959-64.
7. Jou C. The biology and genetics of obesity–a century of inquiries. N Engl J Med 2014;370(20):1874-7.
8. Stunkard AJ, Sùrensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, et al. An adoption study of human obesity. N Engl J Med 1986;314(4):193-8.
9. Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, Sùrensen TI. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. Int J Obes 2010;34(1):29.
10. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. Nature 2006;443(7109):289.
11. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdân MG, Diano S, Horvath TL, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. Nature 2001;411(6836):480.
12. Millington GW, Tung YC, Hewson AK, O'rahilly S, Dickson SL. Differential effects of alpha-, beta- and gamma(2)-melanocyte-stimulating hormones on hypothalamic neuronal activation and feeding in the fasted rat. Neuroscience 2001;108(3):437-45.
13. Harrold JA, Williams G. Melanocortin-4 receptors, beta-MSH and leptin: key elements in the satiety pathway. Peptides 2006;27(2):365-71.
14. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments in 2016. Obesity Facts 2016;9(3):158-73.

15. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372(6505):425.
16. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, 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(8):1093-103.
17. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 1997;387(6636):903.
18. Wabitsch M, Funcke JB, Lennerz B, Kuhnle-Krahl U, Lahr G, Debatin KM et al. Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. N Engl J Med 2015;372(1):48-54.
19. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N Engl J Med 1999;341(12):879-84.
20. Astrazeneca-us.com. U.S. FDA approves orphan drug MYALEPT™ (metreleptin for injection). [Internet] updated 2014 Feb 25 [cited 2020 Apr 1]; Available from: URL: https://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/2014/us-fda-approves-orphan-drug-myalept-20140225.html#!
21. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. N Engl J Med 2007;356(3):237-47.
22. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature 1998;392(6674):398.
23. Kýhnen P, Clêment K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. N Engl J Med 2016;375(3):240-6.
24. Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. Nature 1997;385(6612):165.
25. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. J Clin Invest 2000;106(2):271-9.
26. 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(2):111.
27. Nowacka-Woszuk J, Cieslak J, Skowronska B, Majewska KA, Stankiewicz W, Fichna P, et al. Missense mutations and polymorphisms of the MC4R gene in Polish obese children and adolescents in relation to the relative body mass index. J Appl Genet 2011;52(3):319-23.
28. Wangensteen T, Kolsgaard MP, Mattingsdal M, Joner G, Tonstad S, Undlien D, et al. Mutations in the melanocortin 4 receptor (MC4R) gene in obese patients in Norway. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;117(06):266-73.
29. Stutzmann F, Tan K, Vatin V, Dina C, Jouret B, Tichet J, et al. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. Diabetes 2008;57(9):2511-8.
30. Jansen E, Ayoubi TA, Meulemans SM, Van de Ven WJ. Neuroendocrine-specific expression of the human prohormone convertase 1 gene hormonal regulation of transcription through distinct camp response elements. J Biol Chem 1995;270(25):15391-7.
31. O'Rahilly S, Gray H, Humphreys PJ, Krook A, Polonsky KS, White A, et al. Impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. N Engl J Med 1995;333(21):1386-91.
32. Jackson RS, Creemers JW, Farooqi IS, Raffin-Sanson ML, Varro A, Dockray GJ, et al. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. J Clin Invest 2003;112(10):1550-60.
33. Frank GR, Fox J, Candela N, Jovanovic Z, Bochukova E, Levine J, et al. Severe obesity and diabetes insipidus in a patient with PCSK1 deficiency. Mol Genet Metab 2013;110(1-2):191-4.
34. Michaud JL, Rosenquist T, May NR, Fan CM. Development of neuroendocrine lineages requires the bHLH-PAS transcription factor SIM1. Gene Dev 1998;12(20):3264-75.
35. Holder JL Jr, Butte NF, Zinn AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. Hum Mol Genet 2000;9(1):101-8.
36. Kaur Y, de Souza RJ, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. Obes Rev 2017;18(6):603-34.
37. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. Eur J Hum

Genet 2013;21(1):8.

38. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet 2011;155(5):1040-9.
39. Elena G, Bruna C, Benedetta M, Stefania DC, Giuseppe C. Prader-Willi syndrome: clinical aspects. J Obes 2012; 2012:473941.
40. Butler MG. Prader-Willi syndrome: obesity due to genomic imprinting. Curr Genomics 2011;12(3):204-15.
41. Scheimann AO, Lee PD, Ellis KJ. Gastrointestinal system, obesity, and body composition. In: Butler M, Lee PDK, Whitman BY, editors. Management of Prader-Willi yndrome. 3rd ed. New York: Springer; 2006:153-200.
42. Kuppens RJ, Donze SH, Hokken-Koelega AC. Promising effects of oxytocin on social and food-related behaviour in young children with Prader-Willi syndrome: a randomized, double-blind, controlled crossover trial. Clin Endocrinol 2016;85(6):979-87.
43. Miller JL, Tamura R, Butler MG, Kimonis V, Sulsona C, Gold JA, et al. Oxytocin treatment in children with Prader-Willi syndrome: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Am J Med Genet 2017;173(5):1243-50.
44. Thaker VV. Genetic and epigenetic causes of obesity. Adolesc Med State Art Rev 2017;28(2):379.
45. Soper RT, Mason EE, Printen KJ, Zellweger H. Gastric bypass for morbid obesity in children and adolescents. J Pediatr Surg 1975;10(1):51-8.
46. Scheimann AO, Butler MG, Gourash L, Cuffari C, Klish W. Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. J Pediatr Gastr Nutr 2008;46(1):80-3.
47. Alqahtani AR, Elahmedi M, Alqahtani YA. Bariatric surgery in monogenic and syndromic forms of obesity. Semin Pediatr Surg 2014;23:37-42.