

پاتوژنز، علل و عوارض مرتبط با چاقی

هدی سادات زاهدی^۱، شهرزاد جعفری عدلی^۲، شیرین حسینی رنجبر^{۳*}

چکیده

چاقی یک بیماری مزمن است که شیوع آن در سراسر جهان در حال افزایش بوده و منجر به بروز بسیاری از بیماری‌ها نظیر دیابت، بیماری‌های قلبی-عروقی، فشار خون و برخی از سرطان‌ها می‌شود. در جوامع غربی، مصرف رژیم‌های غنی از چربی، بسیاری از افراد را در معرض ابتلا به چاقی قرار داده است. چاقی در واقع ناشی از دریافت بالاتر انرژی نسبت به میزان مصرف آن است. هم‌زمان با ذخیره شدن این انرژی مازاد، سلول‌های چربی رشد کرده و چاقی بروز می‌کند. چاقی علل مختلفی دارد که از مهم‌ترین آنها می‌توان به فاکتورهای متابولیکی، سبک زندگی، نوع رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی اشاره نمود که هر کدام از عوامل می‌توانند تحت تأثیر وراثت قرار گیرند. در دو دهه اخیر و با توجه به پیشرفت‌های گسترده علمی، شناخت بیشتری نسبت به عوامل مرتبط با چاقی شامل شناسایی جهش‌های ژنی مؤثر بر چاقی و نقش فاکتورهای متابولیکی بر بروز چاقی به دست آمده است. در میان اختلالات ژنتیکی، سندرم پرادر ویلی و باردت بیدل شایع‌ترین علل چاقی محسوب می‌شوند. به علاوه، اختلالات نورواندوکرین نظیر بیماری کوشینگ، سندرم تخمدان پلی کیستیک و کمبود هورمون رشد نیز می‌توانند زمینه ساز افزایش بافت چربی بدن شوند. با توجه به روند رو به رشد چاقی در جوامع گوناگون، ضروری است راهبردهای پیشگیری و درمانی مؤثری در این زمینه اتخاذ گردد.

واژگان کلیدی: چاقی، سندرم متابولیک، عوارض، علل، اختلالات ژنتیکی

۱- مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم سلولی-مولکولی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- مرکز توسعه پژوهش‌های بالینی بیمارستان جامع بانوان آرش، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، کد پستی: ۱۴۱۱۴۱۳۳۷، تلفن: ۸-۸۸۲۲۰۰۳۷، نمابر:

۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: sh_hasani@sina.tums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۲/۰۸

تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۲/۰۲/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۱/۱۶

مقدمه

چاقی یک بیماری مزمن است که شیوع آن در بالغین، نوجوانان، و کودکان در حال افزایش بوده و در حال حاضر به عنوان یک اپیدمی جهانی در نظر گرفته می‌شود. در بسیاری از جوامع، شیوع اضافه وزن و چاقی طی دو دهه اخیر افزایش یافته است. در ایالات متحده آمریکا ریسک ابتلا به اضافه وزن و چاقی در طول مدت زندگی هر فرد به ترتیب ۵۰ و ۲۵ درصد است [۱]. عدم تعادل بین دریافت مصرف انرژی منجر به افزایش ذخایر چربی بدن می‌شود. هنگامی که ذخایر چربی افزایش می‌یابد، سلول بافت چربی رشد کرده و بزرگ می‌شوند که این فرآیند منجر به بروز چاقی می‌گردد. چاقی ناشی از بزرگ شدن سلول‌های چربی (هایپرتروفی) اغلب با خطر ابتلا به اختلالات متابولیک مانند عدم تحمل به گلوکز، دیس لیپیدمی، فشار خون و بیماری‌های قلبی - عروقی ارتباط دارد؛ در حالی که چاقی ناشی از افزایش تعداد سلول‌های چربی (هایپرپلازی) معمولاً در اوایل یا اواسط دوران کورکی آغاز می‌شود اما در بزرگسالی نیز ممکن است رخ دهد. افزایش تعداد سلول‌های چربی اغلب در افراد دارای نمایه توده بدنی (BMI) بیشتر از ۴۰ مشاهده می‌شود [۲].

نحوه توزیع چربی بدن در فضاها و احشایی و غیر احشایی (زیر پوستی) نیز همانند میزان کلی چربی بدن تحت تاثیر عوامل ژنتیکی است. استروئیدهای گنادی نقش مهمی در توزیع چربی بدن ایفا می‌کنند. در شروع بلوغ، مردان عضلانی‌تر می‌شوند و چربی کمتری دارند، در حالی که چربی بدن زنان نسبت به توده عضلانی افزایش می‌یابد که این تفاوت‌ها در طول زندگی باقی می‌ماند. با افزایش سن، ترشح استروئید گنادال و هورمون رشد هر دو کاهش می‌یابند که ممکن است دلیلی برای افزایش چربی احشایی با افزایش سن در مردان باشد. غلظت‌های بالای تستوسترون در زنان نیز معمولاً با افزایش چربی احشایی همراه است. بنابراین کاهش هورمون رشد و از دست دادن

استروژن در زمان یائسگی ممکن است سبب افزایش نسبتاً سریع میزان چربی احشایی در زنان یائسه گردد. توزیع چربی بدن از نظر بالینی بسیار مهم است. چاقی احشایی مرکزی با خطر ابتلا به اختلالات متابولیک و قلبی - عروقی از جمله مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، فشار خون بالا و بیماری عروق کرونر قلب همراه است [۳]. تمام بیماری‌های ناشی از اضافه وزن می‌تواند در یکی از دسته بندی‌های زیر قرار بگیرد. اولین گروه شامل بیماری‌های ناشی از تغییرات متابولیک بوده که با چربی بدنی بالا ارتباط دارد و از آن جمله می‌توان به دیابت شیرین، بیماری‌های صفراوی، فشار خون، بیماری‌های قلبی - عروقی و برخی از سرطان‌ها اشاره کرد. گروه دوم در واقع مسقیماً در پی افزایش حجم چربی بدن بروز می‌کنند که می‌توان استئوآرتریت و قطع تنفس در خواب را نام برد [۴].

چاقی و تعادل انرژی

برای افزایش وزن بدن باید انرژی دریافتی نسبت به انرژی مصرفی بالاتر باشد [۵، ۶]. انرژی مورد نیاز بدن از طریق دریافت غذا تأمین می‌گردد. حداکثر دریافت غذا در اواخر نوجوانی و اوایل بزرگسالی صورت گرفته و سپس کاهش می‌یابد. طبیعت رژیم غذایی مصرفی بر پیشرفت چاقی مؤثر است؛ به طوری که در یکی از مطالعات، رژیم‌های غربی حاوی چربی بالا (بیش از ۳۰٪ کالری) با افزایش وزن ارتباط داشته است [۷]. از سوی دیگر، میزان چگالی انرژی منابع غذایی نیز از عوامل مؤثر بر وزن بدن می‌باشد [۸].

میزان انرژی مصرفی نیز تحت تأثیر عوامل متعددی قرار دارد که از آن جمله می‌توان به بافت چربی قهوه‌ای و دمای بدن، ترکیب رژیم غذایی و میزان فعالیت بدنی اشاره نمود. مصرف پایین انرژی یکی از عواملی است که می‌تواند باعث افزایش وزن شود. انرژی مصرفی دارای ۳ جزء اصلی است. حدود ۷۰٪ از انرژی مصرفی تام بدن را متابولیسم پایه یا استراحت تشکیل می‌دهد که شامل انرژی

۲) شیرخوارگی- نوزادانی که با شیر مادر تغذیه می‌شوند در مقایسه با فورمولا، ریسک پایین‌تری برای ابتلا به اضافه وزن دارند. به عنوان مثال، تغذیه انحصاری نوزاد با شیر مادر در طول سه ماهه اول زندگی یا ماه‌های بعد، خطر ابتلا به اضافه وزن را در دوران کودکی کاهش می‌دهد [۱۶، ۱۷]. در مطالعه‌ای بر روی ۱۱۰۰۰ کودک در بدو ورود به مدرسه، شیوع چاقی در کودکانی که از شیر مادر محروم بوده‌اند و در کودکانی که به مدت ۱۲ ماه یا بیشتر از شیر مادر تغذیه شده بودند به ترتیب $4/5\%$ و $0/8\%$ گزارش شد [۱۸]. نتایج یک متاآنالیز با بررسی ۱۷ مطالعه نشان داد که با افزایش طول مدت شیردهی خطر ابتلا به اضافه وزن در طول زندگی کاهش می‌یابد [۱۹].

۳) کودکی- ارزش پیشگویی کنندگی چاقی دوران کودکی با توجه به سن شروع چاقی و سابقه فAMILI متفاوت است. مطالعه مروری بر روی ۸۵۴ نفر نشان داد که کودکان چاق زیر ۳ سال در معرض خطر پایینی برای ابتلا به چاقی هستند مگر اینکه یکی از والدین یا هر دو چاق باشند [۲۰]. از سوی دیگر چاقی در کودکان بالای ۳ سال بدون در نظر گرفتن وزن والدین، اثر پیشگویی کننده قوی در رابطه با چاقی بزرگسالی دارد. در هر دو گروه کودکان چاق و غیر چاق زیر ۱۰ سال، داشتن یک والد چاق خطر ابتلا به چاقی را در بزرگسالی دو برابر می‌کند.

جهش چربی توصیف کننده شرایطی است که در سنین ۵ تا ۷ سالگی رخ می‌دهد که طی آن روند کاهش BMI پایان یافته و رو به افزایش می‌گذارد [۲۱، ۲۲]. جهش چربی زود هنگام نیز خطر ابتلا به چاقی بزرگسالی را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، درجه و شدت اضافه وزن (صداک بالاتر از ۹۵) در کودکی به ویژه در نوجوانی، خطر ابتلا را افزایش می‌دهد [۲۲، ۲۳].

۴) نوجوانی- چاقی در نوجوانی با چاقی شدید در بزرگسالی در ارتباط است [۲۴]. به علاوه، وضعیت وزن در نوجوانی عامل پیش بینی کننده عوارض سلامتی در آینده فرد خواهد بود [۲۵]. به رغم اهمیت وزن دوران کودکی و

لازم جهت حفظ دمای بدن و شیب یونی در سراسر غشاهای سلولی، عملکرد عضله قلبی و تنفسی، فعالیت و ترشحات دستگاه گوارش و همچنین ذخیره سازی محصولات متابولیکی و انتقال می‌شود. ۱۰٪ از انرژی را نیز جزء دوم شامل می‌شود که مربوط به اثر گرمایی غذا می‌باشد. جزء نهایی انرژی مصرفی مربوط به انجام فعالیت‌های روزمره و ورزشی است. شایان ذکر است که میان انرژی مصرفی روزانه و یا انرژی مصرفی در حالت استراحت با توده بدون چربی ارتباط قوی وجود دارد. حجم توده بدون چربی مسئول ۸۰٪ تفاوت انرژی مصرفی در افراد مختلف است [۹، ۱۰].

اتیولوژی چاقی

تأثیر سن بر چاقی

افراد در هر سنی ممکن است دچار اضافه وزن شوند اما در سنین خاصی این احتمال افزایش می‌یابد که در زنان و مردان متفاوت است.

۱) پیش از تولد- وزن مادر در دوران بارداری ممکن است اندازه بدن، شکل و ترکیب بدنی نوزاد را در آینده تحت تأثیر قرار دهد. دارا بودن BMI بالا قبل از بارداری و افزایش وزن زیاد در طی دوران بارداری از جمله ریسک فاکتورهای ابتلا به چاقی نوزادان در دوران کودکی خواهد بود. به علاوه، سیگار کشیدن و یا دیابت مادر خطر ابتلا به چاقی را در فرزندان آنها افزایش می‌دهد [۱۱، ۱۲]. اگر چه وزن هنگام تولد عامل پیشگویی کننده ضعیفی برای چاقی در آینده است، نوزادان کم وزن، کوتاه قد و با دور سر کوچک، در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به چاقی شکمی و سایر بیماری‌های مرتبط با چاقی در مراحل بعدی زندگی هستند [۱۳]. کودکانی که از مادر دیابتی متولد می‌شوند و یا مادران آنها در طی بارداری سیگاری بوده‌اند ریسک بالاتری برای ابتلا به چاقی و اضافه وزن در کودکی و بزرگسالی دارند [۱۴، ۱۵].

نوجوانی، مشکلات سلامتی اکثر افراد دارای اضافه وزن در بزرگسالی ادامه و گسترش می‌یابد [۲۶].

۵) زنان بزرگسال - اغلب زنان دارای اضافه وزن، وزن اضافی خود را پس از بلوغ کسب کرده‌اند [۲۷]. این اضافه وزن ممکن است به دنبال عواملی از جمله بارداری، داروهای خوراکی پیشگیری از بارداری و یائسگی رخ داده باشد. به عنوان مثال، افزایش وزن در دوران بارداری و تأثیر بارداری بر وزن زنان در آینده از عوامل مهم و مؤثر بر سابقه اضافه وزن زنان به شمار می‌روند. تعداد کمی از زنان در این دوران دچار افزایش وزن بسیار زیاد و در برخی موارد تا ۵۰ کیلوگرم می‌شوند. البته بارداری به خودی خود اضافه وزن را به دنبال دارد [۲۸]. پس از یائسگی نیز اضافه وزن و تغییرات توزیع چربی در بدن رخ می‌دهد. کاهش ترشح استروژن و پروژسترون بیولوژی سلول‌های چربی را به گونه‌ای تغییر می‌دهد که تجمع چربی در نواحی مرکزی افزایش پیدا کند. لازم به ذکر است که چاقی مرکزی و شکمی از ریسک فاکتورهای کلیدی ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی محسوب می‌شوند [۲۹].

۶) مردان بزرگسال - تغییر شیوه زندگی فعال در نوجوانی به یک سبک زندگی بدون تحرک با افزایش وزن در بسیاری از مردان در ارتباط است. افزایش وزن تا دهه ششم ادامه دارد. بعد از سن ۵۵ تا ۶۴ سالگی، وزن نسبی پایدار باقی می‌ماند، و پس از آن شروع به کاهش می‌کند [۱۴].

سبک زندگی

۱) فعالیت بدنی - سبک زندگی کم تحرک باعث کاهش مصرف انرژی و پیشرفت اضافه وزن است [۳۰]. سطوح پایین فعالیت بدنی به شدت با افزایش وزن در هر دو جنس ارتباط دارد. در مطالعه ۱۰ ساله‌ای بر روی تغییرات وزن، خطر افزایش وزن قابل توجه در افراد غیر فعال ۳/۱ تا ۳/۸ برابر نسبت به افراد فعال بیشتر بود [۳۱]. از میان تمام رفتارهای بی تحرکی، به نظر می‌رسد تماشای طولانی مدت تلویزیون مهمترین عامل پیش بینی کننده خطر ابتلا

به چاقی و دیابت است. در مطالعه سلامت پرستاران، پس از تعدیل اثر عوامل مداخله‌گر در چاقی (سن، سیگار کشیدن، ورزش، و فاکتورهای رژیم غذایی)، با هر دو ساعت افزایش تماشای تلویزیون، شیوع چاقی ۰/۲۳٪ و شیوع دیابت ۰/۱۴٪ افزایش یافت [۳۲].

۲) محرومیت از خواب - طی ۴۰ سال اخیر نسبت بالغینی که در آمریکا کمتر از ۷ ساعت در هر شب می‌خوابند از ۱۶٪ به ۳۷٪ افزایش یافته است که این تغییر در شیوه زندگی باعث ایجاد اختلالات متابولیک در فرد می‌شود [۳۳]. محدودیت در زمان خواب، در مقایسه با افزایش مدت آن، با کاهش لپتین و افزایش گرلین سرم، موجب افزایش گرسنگی و اشتها می‌گردد (به ویژه برای غذاهای دارای چگالی بالی انرژی و غنی از کربوهیدرات). علاوه بر این، خواب ناکافی می‌تواند منجر به غذا خوردن بیش از حد، چاقی و کاهش پاسخ به رژیم درمانی شود [۳۴-۳۶].

۳) ترک سیگار - افزایش وزن با ترک سیگار بسیار معمول است. تصور کلی بر این دلالت دارد که حداقل بخشی از این افزایش وزن به واسطه ترک نیکوتین اتفاق می‌افتد. افزایش وزن در دو هفته اول ۱ تا ۲ کیلوگرم است که اغلب با ۲ تا ۳ کیلوگرم افزایش وزن اضافی در چهار تا پنج ماه آینده همراه خواهد بود. افزایش وزن به طور متوسط ۴ تا ۵ کیلوگرم برآورد شده است. نسبت شانس چاقی در افرادی که سیگار را ترک می‌کنند نسبت به مردان و زنان غیر سیگاری به ترتیب ۲/۴ و ۲/۰ افزایش می‌یابد [۳۷، ۳۸]. از آنجا که افزایش وزن پس از ترک سیگار قابل پیش بینی است، پیشنهاد شده است که یک برنامه ورزشی مناسب به همراه کاهش کالری دریافتی به همه بیمارانی که سیگار را ترک می‌کنند توصیه شود [۳۹].

۴) رژیم غذایی - افزایش دسترسی به مواد غذایی ممکن است در افزایش شیوع چاقی مؤثر باشد. از سال ۱۹۷۰، مقدار چربی و کربوهیدرات‌های تصفیه شده در تامین مواد غذایی و در نتیجه محتوای کالری، افزایش یافته است. در دسترس بودن، تراکم بالای انرژی مواد غذایی، همراه با

۹) سندرم خورانش شبانه - این سندرم به دنبال مصرف حداقل ۲۵ درصد (و معمولاً بیش از ۵۰ درصد) از انرژی بین شام تا صبح روز بعد تعریف شده و یک الگوی شناخته شده از اختلال در تغذیه افراد چاق است که معمولاً به دنبال اختلالات خواب و با علائم بیداری شبانه و خواب آلودگی در طول روز بعد همراه است [۴۹].

افزایش وزن القاء شده توسط دارو

تعدادی از داروها از جمله مواد روانگردان، داروهای ضد صرع، داروهای پایین آورنده قند خون و هورمون‌ها می‌توانند باعث افزایش وزن در افراد شوند [۵۰، ۵۱].

- داروهای ضد روان پریشی: داروهای آنتی سایکوتیک اثرات متفاوتی بر وزن بدن دارند. میانگین افزایش وزنی که به طور متوسط پس از ۱۰ هفته درمان با داروهای نسل اول ایجاد می‌شود، بیش از سایر داروها درمان در مصرف کنندگان تیوریدازین مشاهده شد (۳/۲ کیلوگرم)، در حالیکه با مولیندون باعث افزایش وزن نشد. در میان نسل دوم داروهای ضد روان پریشی، کلوزاپین و اولانزاپین و ریسپریدون به ترتیب اضافه وزنی در حدود ۴/۴ و ۴/۲ و ۲/۱۰ کیلوگرم ایجاد کردند، در حالیکه زیرازیدون با اضافه همراه نبود [۵۱].

- داروهای ضد افسردگی: داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، به ویژه آمی تریپتیلین، کلومیپرامین، دوکسپین، و ایمپرامین با افزایش وزن قابل توجهی همراه هستند [۵۲].

- داروهای ضد صرع: داروهای والپروات (اسید والپروئیک) و کاربامازپین، که معمولاً در درمان اختلال دوقطبی استفاده می‌شود، با افزایش وزن همراهند. گاباپنتین نیز ممکن است باعث افزایش وزن شود.

- داروهای دیابت: انسولین احتمالاً از طریق هیپوگلیسمی و سولفونیل اوره با افزایش ترشح انسولین افزایش وزن را تحریک می‌کنند [۵۱]. تiazولیدیندیون‌ها مانند پیوگلیتازون و رزیگلیتازون نیز با افزایش وزن همراه هستند. از طرف دیگر متفورمین موجب از دست دادن وزن به میزان کم اما معنی‌دار در بیماران مبتلا به عدم تحمل گلوکز می‌شود [۵۳].

کاهش مداوم فعالیت بدنی، به افزایش چاقی در سراسر جهان کمک کرده است [۴۰].

۵) پرخوری و مهار غذا خوردن - بسیاری از مردم یک الگوی آگاهانه محدودیت مصرف غذا، موسوم به "مهار (خویشتن داری)" غذا خوردن دارند [۴۱]. این الگوی خویشتن داری در بسیاری از افراد شایع است که در اکثر زنان میان‌سالی که وزن طبیعی دارند دیده می‌شود. به طور معمول رابطه معکوس بین وزن بدن با طبقه اجتماعی، و وضعیت اقتصادی اجتماعی افراد وجود دارد [۴۲].

۶) تعداد وعده‌های غذایی - ارتباط میان تعداد وعده‌های غذایی و پیشرفت چاقی نامشخص است. در یک مطالعه کوهورت، الگوی مصرف پنج وعده غذایی در روز به طور قابل توجهی خطر اضافه وزن و چاقی را کاهش داد [۴۳]. [۴۴]. استفاده از وعده‌های کوچک متعدد نسبت به وعده‌های غذایی حجیم با تعداد اندک احتمالاً به دلیل تفاوتی که در ترشح انسولین ایجاد می‌کند این ریسک را کاهش می‌دهد [۴۵]. از سوی دیگر، خوردن صبحانه با کاهش خطر اضافه وزن در ارتباط است [۴۶].

۷) عادات غذایی - اطلاعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهد که یک رژیم غذایی محتوی چربی بالا با چاقی همراه است. وزن نسبی در جمعیت‌های مختلف، به طور مستقیم با درصد چربی رژیم غذایی در ارتباط است [۷]. در یک مطالعه آینده نگر، افزایش مصرف چپیس سبب زمینی، سبب زمینی، نوشابه‌های شیرین شده با شکر، گوشت قرمز فراوری نشده، و گوشت فراوری شده به طور مستقیم با افزایش وزن همراه بود. در مقابل، مصرف سبزی‌ها، غلات کامل، میوه‌ها، آجیل، و ماست نسبتی عکس با افزایش وزن داشت [۴۷].

۸) فست فود - بر اساس یک مطالعه آینده‌نگر بر روی ریسک فاکتورهای بیماری‌های قلبی عروقی در یک جمعیت بزرگ با پیگیری ۱۵ ساله انجام شد، مصرف مکرر مواد غذایی آماده ممکن است با افزایش وزن و خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ در ارتباط باشند [۴۸].

تقریباً تمامی کودکان مبتلا به سندرم کوشینگ دچار چاقی عمومی همراه با کاهش خطی رشد هستند [۵۶].

۳) کم کاری تیروئید - بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید اغلب به دلیل کاهش فعالیت متابولیک دچار افزایش وزن می‌شوند. این افزایش وزن معمولاً شدید نبوده و افراد مشخصاً دچار چاقی نیستند. افزایش غلظت TSH سرم در محدوده طبیعی در بزرگسالان، با افزایش متوسطی در وزن بدن همراه است اما به نظر نمی‌رسد درمان کم کاری تیروئید تحت حاد با کاهش وزن همراه باشد [۵۸، ۵۷].

۴) سندرم تخمدان پلی کیستیک - اگرچه حدود ۵۰ درصد از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) چاق هستند اما هنوز عواملی که ممکن است مسئول این ارتباط باشند شناخته نشده‌اند [۵۹].

۵) هورمون رشد - کمبود هورمون رشد در بزرگسالان با افزایش چربی شکمی و احشایی همراه است [۶۰].

اختلالات ژنتیکی و مادرزادی

چاقی دارای علل بسیاری است که هر کدام دارای یک جزء ژنتیکی متغیر هستند [۶۱، ۶۲]. در یک سو انواع چاقی ناشی از جهش‌های تک ژنی [۶۲] و از سوی دیگر ناشی از بیماری‌های مختلف همانند آسیب به هیپوتالاموس رخ می‌دهد [۶] که به ترتیب در جدول‌های ۱ و ۲ نشان داده شده‌اند.

- سایر داروها: دیگر داروهای مرتبط با افزایش وزن عبارتند از: سبپروپتادین (آنتی هیستامین)، بتا بلاکرها و گلوکوکورتیکوئیدها [۵۱].

چاقی نورواندوکرین

چندین اختلال نورواندوکرین ممکن است با پیشرفت چاقی مرتبط باشند.

۱) چاقی هیپوتالاموسی - چاقی هیپوتالاموسی یک سندرم نادر در انسان است که در حیوانات با آسیب به منطقه پاراونتریکولار هیپوتالاموس یا آمیگدال ایجاد می‌شود. این نواحی از مغز مسئول یکپارچه سازی اطلاعات متابولیک در مورد ذخایر مواد مغذی با استفاده از اطلاعات حسی آوران هستند؛ بنابراین پرخوری و چاقی به دنبال آسیب هیپوتالاموس رخ می‌دهد. لازم به ذکر است که این سندرم به دنبال تروما، تومور، بیماری‌های التهابی، جراحی حفره خلفی مغز و یا افزایش فشار داخل جمجمه ایجاد می‌شود [۵۴، ۵۵].

۲) سندرم کوشینگ - چاقی مرکزی یکی از تظاهرات بالینی شایع در افراد مبتلا به سندرم کوشینگ است که معمولاً باعث تجمع چربی در صورت، گردن (قوز بوفالو)، تنه، شکم، مزانتر و مדיاستن خواهد شد. اندام‌ها معمولاً در امان نبوده و اغلب درگیر می‌شوند. بر خلاف بزرگسالان،

جدول ۱- اختلالات تک ژنی مرتبط با چاقی

اختلال ژنی	کروموزوم	علامت بالینی
کمبود leptin	7q31.3	چاقی شدید، شروع زودرس، هایپرفاژی، تاخیر بلوغ، اختلال تحمل قند، هایپوگنادیسم هیپوتالاموسی
کمبود Pomc	2p23.3	چاقی شدید، شروع زودرس، موی قرمز، هایپرفاژی، نارسایی آدرنال، هایپرپیگمانتاسیون
اختلال پروهورمون convertase	5q15-q21	شروع زودرس، اختلال هموستاز قند، هایپوگنادیسم هیپوگنالودوتروپیک، هایپوکورتیزولیسم، پروانسولین، pomc بالا
اختلال ملانوکورتین رسپتور 4	18q21.3-q22	شروع زودرس، چاقی متوسط، هایپرفاژی زودرس، افزایش دانسیته استخوانی
کمبود رسپتور لپتین	1p31-p22	شدید، زودرس، هیپومتابولیک، هایپرفاژی، تاخیر بلوغ، هایپوگنادیسم هیپوتالاموس

جدول ۲- تظاهرات بالینی در چاقی هیپوتالاموسی ناشی از تومورها

علامت	درصد
علائم فشاری	
سردرد	٪۶۵
اختلال دید	٪۶۴
علائم اندوکراین	
اختلال عملکرد reproduction	٪۵۲
دیابت بی مزه	٪۳۱
اختلال رشد	٪۹
علائم نورولوژیک و فیزیولوژیک	
تشنج	٪۶
اختلالات رفتاری	٪۱۹

- سندرم پرادر - ویلی: این سندرم نوعی اختلال نورودژنراتیو بوده که به دلیل ناهنجاری‌های ژنتیکی در بازوی بلند کروموزوم ۱۵ رخ می‌دهد. در اکثر بیماران، حذف DNA پدری در این قسمت دیده می‌شود [۶۵، ۶۶]. ژن SNRPN ماده ژنتیکی کلیدی است که معمولاً وجود ندارد. این ژن مسئول کد کردن یک ریبونوکلوئید کوچک هسته‌ای است که تصور می‌شود در قرار دادن ژن‌ها از هر دو والد نقش دارد. نوزادان مبتلا تون عضلانی ضعیفی داشته و در بدو تولد کم غذا هستند. سپس اشتهای آنها افزایش یافته و به مرور چاق می‌شوند [۶۷].

- سندرم باردت - بیدل: این سندرم نوعی اختلال مادزادی اتوزوم بوده که با علایمی از جمله چاقی و سایر ناهنجاری‌ها از جمله عقب ماندگی ذهنی، دیستروفی رتینال و پر اداری و پر نوشی مشخص می‌گردد [۶۸]. جهش در حداقل ۱۵ ژن در بیماران مبتلا به این سندرم مشاهده شده است [۶۹].

مطالعات انجام شده بر روی دو قلوها، فرزند خوانده‌ها و خانواده‌ها وجود عوامل ژنتیکی مؤثر بر چاقی را نشان داده‌اند [۶۳]. بر اساس مطالعات دوقلوها، میزان تأثیر وراثت بر چاقی بالا و در محدوده ۰/۶ تا ۰/۹ تخمین زده می‌شود. همچنین نمایه توده بدنی فرزند خوانده‌ها نیز مشابه والدین واقعی آنها می‌باشد. علاوه بر وزن، سرعت سوخت و ساز و اثر گرمزایی غذاها نیز تحت تأثیر وراثت قرار می‌گیرند. عوامل ژنتیکی از دو راه بر روی چاقی مؤثرند. ژن‌هایی وجود دارند که با اثر سرکوب کنندگی عوامل اولیه ایجاد کننده چاقی (به عنوان مثال لپتین) از افزایش وزن پیشگیری می‌کنند. در مقابل ژن‌های مستعد کننده‌ای وجود دارد که در شرایط مناسب شروع به فعالیت کرده و باعث چاقی می‌شوند.

چاقی می‌تواند تظاهراتی از حداقل ۲۴ اختلال ژنتیکی باشد که در جدول شماره ۳ به برخی از آنها اشاره شده است. سندرم‌های باردت - بیدل و پرادر - ویلی از جمله شناخته شده‌ترین آنها به شمار می‌روند [۶۴].

جدول ۳- سندرم‌های ژنتیکی مرتبط با چاقی

سندرم	لوکوس	ژن	نوع چاقی	علامه بالینی
سودر هیپوپاراتیرویدیسم نوع la	20q13.2	GNAS1	زودرس - ژنرالیزه	کوتاهی قد، متاکارپ‌های کوتاه، صورت گرد، تاخیر در رشد دندان‌ها، \pm هایپوکلسمی، بلوغ زودرس، اختلال شناختی
Alstrom	2p13	AIMs1	سن ۵-۲ سال سنترال	کوری، کری، آکانتوز نیگریکانس
باردت بیدل	متعدد	متعدد	سن ۲-۱ سال سنترال	نفروپاتی مزمن، دیابت نوع ۲، سیروز، هیپوگنادیسم اولیه (مردان)
بک‌ویت دیدمن کارپنتر (carpenter)	11p15.5 6p11	متعدد RAB 23	- سنترال	هایپرانسولینمی، هایپوگلیسمی، همی هایپرتروفی، متال ریتارد، کوتاهی قد، براکی سفالی، پلی داکتیلی، سین داکتیلی در پاها، کریپتورکیدیسم، هرنی نافی، هیپوگنادیسم (مذکر)، کام برآمده
Cohen	8q22	COH1	کودکی - سنترال	متال ریتارد، میکروسفالی، دست و پای کوتاه، کریپتورکیدیسم، هایپوتونی، FTT، انگشتان دراز و باریک
پرادرویلی	15q	-	سن ۳-۱ سال ژنرالیزه	میکروسفالی، کوتاهی قد، هایپوتونی، کام برآمده، دست و پای باریک، تاخیر در بلوغ، هایپرفازی، افزایش وزن ۳-۲ سال، اختلالات شناختی متوسط

پلی مورفیسم ژن‌ها و چاقی‌های رایج

چاقی یک خصیصه موروثی است اما ژن‌هایی که در شکل‌های مختلف چاقی مشارکت می‌کنند به راحتی قابل شناسایی نیستند. به هر حال، نتایج مطالعات ژنومی گسترده بر روی جمعیت کثیری از افراد نشان دهنده ارتباط پلی مورفیسم ژن‌ها و افزایش خطر ابتلا به چاقی می‌باشد [۷۰-۷۶]:

گوناگونی در ژن FTO (ژن مرتبط با توده چربی و چاقی) در کروموزوم ۱۶ می‌تواند پیشگویی کننده دیابت نوع ۲ از طریق تأثیر بر نمایه توده بدنی باشد [۷۱]. به علاوه، یافته‌های دو مطالعه نشان می‌دهد که این گوناگونی بر خطر ابتلا به چاقی در جمعیت انسانی مؤثر است. هر دوی این مطالعات نشان دادند که خطر ابتلا به

چاقی در افراد داری ژنوتیپ افزایش دهنده خطر، ۱/۵ برابر بیشتر بوده است که هم در کودکان و هم در بزرگسالان مشاهده شده است [۷۷، ۷۱]. همچنین تخمین زده شده است که گوناگونی ژن FTO ممکن است مسئول تقریباً ۲۲٪ از چاقی‌های رایج باشد [۷۷].

به طور کلی، نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد که جهش هتروزیگوت در ژن کد کننده گیرنده ملانوکورتین-۴ (MC4R)، عمده‌ترین علت تک ژنی چاقی شدید در کودکان می‌باشد [۷۸-۸۰]. در یک مطالعه بزرگ ژنومی بر روی ۱۶۰۰۰ نفر، گوناگونی‌های رایج در MC4R با افزایش نمایه توده بدنی هم در کودکان و هم در بزرگسالان ارتباط داشته است [۷۲]. شواهد به دست آمده از افراد دارای جهش هتروزیگوت در این گیرنده حاکی از آن است که MC4R به عنوان واسطه

از طریق سازوکارهای متعددی از جمله تأثیر بر سوخت و ساز انرژی، ایجاد التهاب خفیف و تغییر نفوذپذیری روده، بر وزن بدن در حیوانات آزمایشگاهی (و احتمالاً در انسان) تأثیر بگذارند [۹۱-۸۹].

عوارض چاقی

چاقی نه تنها منجر به افزایش مرگ و میر در جامعه می-شود بلکه همان طور که اشاره شد خطر ابتلا به بسیاری از بیماری‌ها را نیز افزایش می‌دهد که در اینجا به اختصار به مهم ترین آنها اشاره می‌شود:

۱) مرگ و میر - تعدادی از مطالعات بزرگ رابطه بین چاقی و مرگ و میر را بررسی کرده‌اند [۱۰۱-۹۲]. به طور کلی، BMI بالا با افزایش نرخ مرگ و میر در ارتباط است. این ارتباط در افرادی که مبتلا به چاقی شدید هستند قوی‌تر است [۹۶]. به نظر می‌رسد داشتن اضافه وزن نیز در برخی موارد با کاهش طول عمر در ارتباط بوده است. می‌توان این ارتباط قوی را اینگونه توجیه کرد که افرادی که BMI بالایی دارند طبعاً به دلیل رژیم غذایی نامناسب و عدم فعالیت بدنی کافی معمولاً از نظر سلامتی نیز وضعیت مناسبی ندارند [۱۰۲].

۲) کاهش امید به زندگی - چاقی در بزرگسالی با یک کاهش قابل توجه در امید به زندگی برای هر دو گروه مردان و زنان همراه است. در میان ۳۴۵۷ نفر در مطالعه فرامینگهام، کسانی که چاق بودند (BMI بالاتر از ۳۰) در سن ۴۰ سالگی شش تا هفت سال کمتر از کسانی زنده می‌مانند که BMI نرمال داشتند و افراد دارای اضافه وزن (BMI بین ۲۵ تا ۲۹/۹) در سن ۴۰ سالگی حدود سه سال کمتر عمر کردند. افرادی که هم چاق بوده و هم سیگار می‌کشیدند ۱۳ تا ۱۴ سال کمتر از غیر سیگاری‌هایی که وزن طبیعی داشتند عمر کردند [۱۰۳].

۳) دیابت ملیتوس - دیابت نوع ۲ در تمامی اقوام و نژادها، به شدت با چاقی در ارتباط است. بیش از ۸۰٪ موارد ابتلا به دیابت نوع ۲ به چاقی نسبت داده شده است [۱۰۵، ۱۰۴]. علاوه بر BMI، به نظر می‌رسد توزیع

اثرات ضد اشتها لپتین در دوران کودکی ایفای نقش می‌کند اما بر سایر اعمال لپتین مانند رشد و سایر عملکردهای اندوکرین بی تأثیر است [۸۱، ۸۰].

عوامل روانشناختی

عوامل روانی در توسعه چاقی مهم هستند اگر چه تلاش‌ها برای تعیین ارتباط یک نوع شخصیت خاص با چاقی ناموفق بوده‌اند. یکی از عواملی که با افزایش وزن در ارتباط است اختلال خلقی فصلی است که با ایجاد افسردگی در فصل زمستان و در نقاط شمالی کره زمین باعث افزایش وزن می‌شود که می‌توان آن را با قرار گرفتن در معرض نور درمان کرد. این بیماران در معرض اضافه وزن در زمستان هستند که این شرایط می‌تواند با استفاده از داروهای تحریک کننده ترشح و یا بازجذب سرتونین درمان گردد [۸۲].

عوامل اجتماعی و اقتصادی و نژادی

شیوع چاقی در گروه‌های اجتماعی و اقتصادی پایین‌تر بیشتر است [۸۳] اما دلیلی برای این ارتباط شناخته نشده است. نژاد نیز در بروز چاقی موثر است. به عنوان مثال، شیوع چاقی در مردان سیاه پوست نسبت به مردان سفید پوست بیشتر است. در مقابل، شیوع چاقی در زنان سیاه پوست در تمامی سنین نسبت به زنان سفید پوست بیشتر است [۸۴].

عوامل عفونی

به نظر می‌رسد تعدادی از عوامل عفونی به ویژه عفونت آدنوویروس، در مدل‌های حیوانی با چاقی مرتبط هستند [۸۷-۸۵]. در یک مطالعه انسانی در بررسی افراد چاق و غیر چاق، آدنوویروس ۳۶ با نمایه توده بدنی بالاتر اما غلظت کلسترول و تری گلیسرید سرم پایین‌تر همراه بود [۸۸]. میکروارگانیزم‌های روده نیز می‌توانند

جراحی) سبب بهبود ریسک فاکتورهای بیماری‌های قلبی-عروقی می‌گردد [۱۱۴].

(۷) بیماری عروق کرونری قلب - در بسیاری از مطالعات مشاهده‌ای نظیر مطالعه قبل فرامینگهام و مطالعه سلامت پرستاران نشان داده شده است که چاقی با افزایش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری قلب و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی ارتباط دارد [۱۱۵، ۱۱۱، ۱۰۴]. به نظر می‌رسد که توزیع چربی بدن یک فاکتور تعیین کننده مهم در این زمینه به شمار می‌رود؛ چرا که بیماران دارای چاقی شکمی (مرکزی) در معرض بالاترین خطر ابتلا به این بیماری را دارند [۱۱۹-۱۱۶].

(۸) نارسایی قلبی - ارتباطی کلیدی میان چاقی و نارسایی قلبی وجود دارد. نتایج مطالعه قلب فرامینگهام که بر روی ۶۰۰۰ نفر بدون سابقه بیماری قلبی انجام شده است حاکی از آن است که خطر ابتلا به نارسایی قلبی در افراد چاق با $BMI \geq 30$ در مقایسه با افراد غیر چاق تقریباً ۲ برابر بیشتر است [۱۲۰].

(۹) سکته - یافته‌های مطالعه سلامت پرستاران نشان می‌دهد که هم افزایش BMI (۲۷ \geq) و هم بالا رفتن وزن بدن پس از ۱۸ سالگی با افزایش خطر سکته ایسکمیک ارتباط دارد [۱۲۱]. نتایج مشابهی در مطالعه سلامت زنان نیز به دست آمده است [۱۲۲]. در یکی از مطالعات، افزایش BMI با افزایش ریسک هر دو نوع سکته ایسکمیک و سکته ناشی از خونریزی در مردان ارتباط داشته است [۱۲۳].

(۱۰) استئوآرتریت - بروز استئوآرتریت در افراد چاق افزایش می‌یابد. این بیماری معمولاً در مفاصلی که متحمل وزن نیستند بروز می‌کند و این امر نشان می‌دهد که اجزایی از سندرم چاقی وجود دارند که متابولیسم غضروف و استخوان را مستقل از تحمل وزن تغییر می‌دهند [۱۲۴]. این در حالی است که کاهش وزن در ارتباط با کاهش خطر ابتلا به استئوآرتریت می‌باشد.

چربی بدن یکی از ریسک فاکتورهای مهم ابتلا به دیابت است. بروز دیابت به طور قابل توجهی با دور کمر، نسبت دور کمر به دور باسن و توده چربی احشایی افزایش می‌یابد درحالی که هیچ ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین بروز دیابت با چربی کل بدن و یا چربی زیر جلدی شکمی وجود ندارد [۱۰۶]. یافته‌های مشابه نشان دادند که افراد با دور کمر بالا (مردان < 102 سانتی متر [۴۰ اینچ]، زنان < 88 سانتی متر [۳۵ اینچ]) در مقایسه با کسانی که اندازه دور کمر طبیعی دارند با احتمال بیشتری به دیابت، فشار خون بالا و اختلال چربی خون مبتلا می‌شوند [۱۰۷].

(۴) فشار خون - فشار خون در افراد چاق معمولاً افزایش می‌یابد [۱۰۸] و خطر ابتلا به آن در افراد دچار چاقی بالا تنه و شکمی بالاتر است اما سازوکار علت آن به خوبی شناخته نشده است [۱۰۹]. از سوی دیگر، کاهش وزن در افراد چاق منجر به کاهش فشار خون می‌گردد؛ به طوری که به ازای هر کیلوگرم کاهش وزن، تقریباً ۱ میلی‌متر جیوه از فشار خون سیستولیک و دیاستولیک کاسته می‌شود [۱۱۰].

(۵) دیس لیپیدمی - چاقی با تغییرات زیان باری در متابولیسم چربی‌ها همراه است که از جمله این تغییرات می‌توان به افزایش غلظت سرمی کلسترول، LDL، VLDL و تری‌گلیسرید و همچنین کاهش غلظت سرمی HDL به میزان ۵٪ اشاره کرد. لازم به ذکر است که کاهش HDL ریسک ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب را بیش از هاپرتری گلیسریدمی افزایش می‌دهد [۱۱۱].

(۶) بیماری‌های قلبی-چاقی با تعدادی از ریسک فاکتورهای بیماری قلبی-عروقی شامل فشار خون، مقاومت به انسولین و دیابت، دیس لیپیدمی، افزایش غلظت پلاسمایی فیبرینوژن و سایر فاکتورهای پروترومبیک [۱۱۲] و به طور اختصاصی در زنان مبتلا به چاقی مرکزی، با افزایش فعال شدن پلاکت‌ها وابسته به ترومبوکسان ارتباط دارد [۱۱۳]. این در حالی است که کاهش وزن (از طریق تغییر سبک زندگی، دارو یا

می‌دهد که چاقی به طور مستقل با خطر پیشرفت بیماری‌های مزمن کلیوی ارتباط دارد [۱۳۵-۱۳۲].

(۱۴) سنگ‌های کلیوی- به نظر می‌رسد که چاقی و افزایش وزن در طی بزرگسالی با افزایش خطر بروز سنگ‌های کلیوی ارتباط داشته باشد [۱۳۶].

نتیجه‌گیری

چاقی به دلیل عوارض و شیوع بالای آن به عنوان یک معضل سلامت عمومی مطرح شده است. از جمله عوارض آن می‌توان به افزایش خطر ابتلا به دیابت، بیماری‌های قلبی-عروقی، فشار خون، نارسایی قلبی اختلالات تنفسی و بیماری‌های کلیوی اشاره کرد. دست‌یابی به پیشرفت‌های علمی در زمینه درمان چاقی مستلزم آن است که اتیولوژی آن به ویژه پیرامون اختلالات ژنتیکی و پلی‌مورفیسم ژن‌ها به خوبی مورد بررسی و شناسایی قرار گیرد.

(۱۱) اختلالات سیستم تنفسی - قطع تنفس در خواب، مهم‌ترین عارضه تنفسی مرتبط با چاقی بوده و مطالعات متعدد تأیید کننده آن است که چاقی به عنوان ریسک فاکتور عمده پیشرفت این اختلال محسوب می‌شود [۱۲۵]. به علاوه، به نظر می‌رسد که چاقی، عامل خطر ابتلا به آسم نیز به شمار می‌رود [۱۲۶، ۱۲۷].

(۱۲) سرطان- خطر ابتلا به برخی از سرطان‌ها با افزایش چاقی در مردان و زنان افزایش می‌یابد [۱۳۰-۱۲۸]. چاقی همچنین احتمال مرگ و میر ناشی از سرطان را افزایش می‌دهد. نشان داده شده است که اضافه وزن و چاقی در ایالات متحده مسئول به ترتیب ۱۴٪ و ۲۰٪ از فوت‌های ناشی از سرطان در مردان و زنان می‌باشد [۱۳۱].

(۱۳) بیماری‌های کلیوی - چاقی با عواملی ارتباط دارد که موجب اختلال در عملکرد کلیه می‌شوند که از آن جمله می‌توان به فشار خون، دیابت و سندرم متابولیک اشاره نمود. البته نتایج برخی مطالعات نشان

ماخذ

- 1- Vasan RS, Pencina MJ, Cobain M, Freiberg MS, D'Agostino RB. Estimated risks for developing obesity in the Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine* 2005;143(7):473-80.
- 2- Bray GA. Contemporary diagnosis and management of obesity: Handbooks in Health Care; 2003.
- 3- Samaras K, Kelly PJ, Chiano MN, Spector TD, Campbell LV. Genetic and environmental influences on total-body and central abdominal fat: the effect of physical activity in female twins. *Ann Intern Med* 1999 Jun 1;130(11):873-82.
- 4- Bray GA. Medical consequences of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(6):2583-9.
- 5- Bray GA. Etiology and pathogenesis of obesity. *Clinical Cornerstone* 1999;2(3):1-15.
- 6- Berthoud H-R, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol* 2008;59:55-92.
- 7- Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity! *The American journal of clinical nutrition* 1998;68(6):1157-73.
- 8- Blundell JE, Stubbs R. Diet composition and the control of food intake in humans. *Handbook of obesity Marcel Dekker* 1998;1045.
- 9- 9Heymtsfield SB, Harp JB, Reitman ML, Beetsch JW, Schoeller DA, Erondun N, et al. Why do obese patients not lose more weight when treated with low-calorie diets? A mechanistic perspective. *The American journal of clinical nutrition* 2007;85(2):346-54.
- 10- Schutz Y, Jequier E. Resting energy expenditure, thermic effect of food, and total

- energy expenditure. *Handbook of obesity* 1998:443-55.
- 12- Power C, Jefferis BJ. Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. *International Journal of Epidemiology* 2002;31(2):413-9.
 - 13- Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49(12):2208-11.
 - 14- De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;46(1):4-14.
 - 15- Bray GA, Bellanger T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine* 2006;29(1):109-17.
 - 16- Toschke AM, Ehlin AG, von Kries R, Ekblom A, Montgomery SM. Maternal smoking during pregnancy and appetite control in offspring. *Journal of perinatal medicine* 2003;31(3):251-6.
 - 17- Hediger ML, Overpeck MD, Kuczumarski RJ, Ruan WJ. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2001;285(19):2453-60.
 - 18- Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo Jr CA, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2001;285(19):2461-7.
 - 19- Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, Von Mutius E, Barnert D, Grunert V, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ: British Medical Journal* 1999;319(7203):147.
 - 20- Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *American journal of epidemiology* 2005;162(5):397-403.
 - 21- Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *New England Journal of Medicine* 1997;337(13):869-73.
 - 22- Siervogel R, Roche AF, Guo S, Mukherjee D, Chumlea WC. Patterns of change in weight/stature² from 2 to 18 years: findings from long-term serial data for children in the Fels longitudinal growth study. *International Journal of Obesity* 1991;15(7):479-85.
 - 23- Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 1998;101(3):e5-e.
 - 24- Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *The American journal of clinical nutrition* 2002;76(3):653-8.
 - 25- Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2010;304(18):2042-7.
 - 26- Must A, Phillips SM, Naumova EN. Occurrence and timing of childhood overweight and mortality: findings from the Third Harvard Growth study. *The Journal of pediatrics* 2012;160(5):743-50.
 - 27- Bray G. The obese patient: major problems in internal medicine. Philadelphia: WB Saunders. 1976.
 - 28- Wing RR. Changing diet and exercise behaviors in individuals at risk for weight gain. *Obesity Research* 1995;3(S2):277s-82s.
 - 29- Smith DE, Lewis CE, Caveny JL, Perkins LL, Burke GL, Bild DE. Longitudinal changes in adiposity associated with pregnancy. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 1994;271(22):1747-51.
 - 30- Lovejoy JC. The menopause and obesity. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 2003;30(2):317-25.
 - 31- Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, Katzmarzyk PT, Earnest CP, Rodarte RQ, et al. Trends over 5 decades in US occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PloS one* 2011;6(5):e19657.
 - 32- Williamson D, MADANS J, Anda R, Kleinman J, Kahn H, Byers T. Recreational physical activity and ten-year weight change in a US national cohort. *International Journal of Obesity* 1993;17(5):279-86.

- 33- Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2003;289(14):1785-91.
- 34- Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Annals of Internal Medicine* 2004;141(11):846-50.
- 35- Vorona RD, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware JC. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Archives of Internal Medicine* 2005;165(1):25.
- 36- Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *American journal of epidemiology* 2006;164(10):947-54.
- 37- Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1129(1):287-304.
- 38- filozof C, Pinilla F, Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obesity Reviews* 2004;5(2):95-103
- 39- Leslie WS, Koshy PR, Mackenzie M, Murray HM, Boyle S, Lean ME, et al. Changes in body weight and food choice in those attempting smoking cessation: a cluster randomised controlled trial. *BMC public health* 2012;12(1):389.
- 40- Parsons AC, Shraim M, Inglis J, Aveyard P, Hajek P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1.
- 41- Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet* 2011;378(9793):804-14.
- 42- Konttinen H, Haukkala A, Sarlio-Lähteenkorva S, Silventoinen K, Jousilahti P. Eating styles, self-control and obesity indicators. The moderating role of obesity status and dieting history on restrained eating. *Appetite* 2009;53(1):131-4.
- 43- Bouchard C, Tremblay A, Després J-P, Nadeau A, Lupien PJ, Thériault G, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *New England Journal of Medicine* 1990;322(21):1477-82.
- 44- Jääskeläinen A, Schwab U, Kolehmainen M, Pirkola J, Järvelin M-R, Laitinen J. Associations of meal frequency and breakfast with obesity and metabolic syndrome traits in adolescents of Northern Finland Birth Cohort 1986. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2012.
- 45- Toschke AM, Thorsteinsdottir KH, KRIES R. Meal frequency, breakfast consumption and childhood obesity. *International Journal of Pediatric Obesity* 2009;4(4):242-8.
- 46- Jenkins DJ, Wolever TM, Vuksan V, Brighenti F, Cunnane SC, Rao AV, et al. Nibbling versus gorging: metabolic advantages of increased meal frequency. *New England Journal of Medicine* 1989;321(14):929-34.
- 47- Rampersaud GC, Pereira MA, Girard BL, Adams J, Metz J. Breakfast habits, nutritional status, body weight, and academic performance in children and adolescents. *Journal of the American Dietetic Association* 2005;105(5):743-60.
- 48- Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *New England Journal of Medicine* 2011;364(25):2392-404.
- 49- Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs Jr DR, et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *The Lancet* 2005;365(9453):36-42.
- 50- Allison KC, Grilo CM, Masheb RM, Stunkard AJ. Binge eating disorder and night eating syndrome: a comparative study of disordered eating. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2005;73(6):1107.
- 51- Fernstrom MH. Drugs that cause weight gain. *Obesity Research* 1995;3(S4):435S-9S.
- 52- Leslie W, Hankey C, Lean M. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *Qjm* 2007;100(7):395-404.
- 53- Fava M. Weight gain and antidepressants. *The Journal of clinical psychiatry*. 1999;61:37-41.

- 54- Lifshitz F, Hall JG. Reduction in the incidence of type II diabetes with lifestyle intervention or metformin *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- 55- Hochberg I, Hochberg Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity. *Obesity Reviews* 2010;11(10):709-21.
- 56- Daousi C, Dunn AJ, Foy PM, MacFarlane IA, Pinkney JH. Endocrine and neuroanatomic features associated with weight gain and obesity in adult patients with hypothalamic damage. *The American journal of medicine* 2005;118(1):45-50.
- 57- Wajchenberg B, Bosco A, Marone MM, Levin S, Rocha M, Lerario A, et al. Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995;80(9):2791-4.
- 58- Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90(7):4019-24.
- 59- Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Archives of Internal Medicine* 2008;168(6):587.
- 60- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38(9):1165-74.
- 61- Carroll PV, Christ ER, Bengtsson B-Å, Carlsson L, Christiansen J, Clemmons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83(2):382-95.
- 62- Ramachandrapa S, Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity. *The Journal of clinical investigation* 2011;121(6):2080.
- 63- Bray G, Fisler J, York D. Neuroendocrine control of the development of obesity: understanding gained from studies of experimental animal models. *Frontiers in neuroendocrinology* 1990;11(2):128-81.
- 64- Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;26(2):211-26.
- 65- Rankinen T, Perusse L, Weisnagel SJ, Snyder EE, Chagnon YC, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes Res* 2002 Mar;10(3):196-243.
- 66- Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009 Jan;17(1):3-13.
- 67- Bonaglia MC, Ciccone R, Gimelli G, Gimelli S, Marelli S, Verheij J, et al. Detailed phenotype-genotype study in five patients with chromosome 6q16 deletion: narrowing the critical region for Prader-Willi-like phenotype. *Eur J Hum Genet* 2008 Dec;16(12):1443-9.
- 68- Crino A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2003 May;162(5):327-33.
- 69- Parfrey PS, Davidson WS, Green JS. Clinical and genetic epidemiology of inherited renal disease in Newfoundland. *Kidney Int* 2002 Jun;61(6):1925-34.
- 70- Janssen S, Ramaswami G, Davis EE, Hurd T, Airik R, Kasanuki JM, et al. Mutation analysis in Bardet-Biedl syndrome by DNA pooling and massively parallel resequencing in 105 individuals. *Hum Genet* 2011 Jan;129(1):79-90.
- 71- Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet* 2009 Jan;41(1):25-34.
- 72- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007 May 11;316(5826):889-94.
- 73- Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat

- mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 2008 Jun;40(6):768-75.
- 74- Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadottir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet* 2009 Jan;41(1):18-24.
- 75- Meyre D, Delplanque J, Chevre JC, Lecoecur C, Lobbens S, Gallina S, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet* 2009 Feb;41(2):157-9.
- 76- Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010 Nov;42(11):937-48.
- 77- Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ, Scherag A, Lecoecur C, Warrington NM, et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet* 2012 May;44(5):526-31.
- 78- Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Korner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007 Jun;39(6):724-6.
- 79- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003 Mar 20;348(12):1085-95.
- 80- 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 Jul;106(2):271-9.
- 81- Lubrano-Berthelier C, Le Stunff C, Bougneres P, Vaisse C. A homozygous null mutation delineates the role of the melanocortin-4 receptor in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 May;89(5):2028-32.
- 82- Savastano DM, Tanofsky-Kraff M, Han JC, Ning C, Sorg RA, Roza CA, et al. Energy intake and energy expenditure among children with polymorphisms of the melanocortin-3 receptor. *Am J Clin Nutr* 2009 Oct;90(4):912-20.
- 83- Levitan RD, Masellis M, Basile VS, Lam RW, Kaplan AS, Davis C, et al. The dopamine-4 receptor gene associated with binge eating and weight gain in women with seasonal affective disorder: an evolutionary perspective. *Biological psychiatry* 2004;56(9):665-9.
- 84- Drewnowski A, D Rehm C, Solet D. Disparities in obesity rates: analysis by ZIP code area. *Social science & medicine* 2007;65(12):2458-63.
- 85- Initiative NOE. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998.
- 86- Dhurandhar NV. Contribution of pathogens in human obesity. *Drug News Perspect* 2004;17(5):307-13.
- 87- So P, Herlihy A, Bell J. Adiposity induced by adenovirus 5 inoculation. *International Journal of Obesity* 2005;29(6):603-6.
- 88- Whigham LD, Israel BA, Atkinson RL. Adipogenic potential of multiple human adenoviruses in vivo and in vitro in animals. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2006;290(1):R190-R4.
- 89- Atkinson R, Dhurandhar N, Allison D, Bowen R, Israel B, Albu J, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *International Journal of Obesity* 2004;29(3):281-6.
- 90- Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009;106(7):2365-70.
- 91- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489(7415):242-9.
- 92- Murphy EF, Clarke SF, Marques TM, Hill C, Stanton C, Ross RP, et al. Antimicrobials: Strategies for targeting obesity and metabolic health? *Gut microbes* 2013;4(1):10-5.
- 93- Yan LL, Daviglius ML, Liu K, Stamler J, Wang R, Pirzada A, et al. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age *JAMA* 2006 Jan 11;295(2):190-8.
- 94- Gu D, He J, Duan X, Reynolds K, Wu X, Chen J, et al. Body weight and mortality

- among men and women in China. *JAMA* 2006 Feb 15;295(7):776-83.
- 95- Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006 Aug 24;355(8):763-78.
- 96- Jee SH, Sull JW, Park J, Lee SY, Ohrr H, Guallar E, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006 Aug 24;355(8):779-87.
- 97- McTigue K, Larson JC, Valoski A, Burke G, Kotchen J, Lewis CE, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006 Jul 5;296(1):79-86.
- 98- Freedman DM, Ron E, Ballard-Barbash R, Doody MM, Linet MS. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes (Lond)* 2006 May;30(5):822-9.
- 99- Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr* 2006 Aug;84(2):449-60.
- 100- Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008 Nov 13;359(20):2105-20.
- 101- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.
- 102- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007 Nov 7;298(17):2028-37.
- 103- Mark DH. Deaths attributable to obesity. *JAMA* 2005 Apr 20;293(15):1918-9.
- 104- Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003 Jan 7;138(1):24-32.
- 105- Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999 Aug 5;341(6):427-34.
- 106- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995 Apr 1;122(7):481-6.
- 107- Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA* 2012 Sep 19;308(11):1150-9.
- 108- Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002 Oct 14;162(18):2074-9.
- 109- Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg* 2008 Dec;207(6):928-34.
- 110- Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998 Jan 15;128(2):81-8.
- 111- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003 Nov;42(5):878-84.
- 112- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 May;26(5):968-76.
- 113- Rosito GA, D'Agostino RB, Massaro J, Lipinska I, Mittleman MA, Sutherland P, et al. Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study. *Thromb Haemost* 2004 Apr;91(4):683-9.
- 114- Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, Basili S, Falco A, Marinopicolli M, et al. Platelet activation in obese women: role of

- inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002 Oct 23-30;288(16):2008-14.
- 115- Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004 Nov 2;110(18):2952-67.
- 116- Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002 Sep 9;162(16):1867-72.
- 117- McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002 Jun 11;105(23):2712-8.
- 118- Iribarren C, Darbinian JA, Lo JC, Fireman BH, Go AS. Value of the sagittal abdominal diameter in coronary heart disease risk assessment: cohort study in a large, multiethnic population. *Am J Epidemiol* 2006 Dec 15;164(12):1150-9.
- 119- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
- 120- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005 Nov 5;366(9497):1640-9.
- 121- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002 Aug 1;347(5):305-13.
- 122- Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997 May 21;277(19):1539-45.
- 123- Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005 Apr 19;111(15):1992-8.
- 124- Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002 Dec 9-23;162(22):2557-62.
- 125- Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:132.
- 126- Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009 Jun;32(6):1017-9.
- 127- Camargo CA, Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999 Nov 22;159(21):2582-8.
- 128- Young SY, Gunzenhauser JD, Malone KE, McTiernan A. Body mass index and asthma in the military population of the northwestern United States. *Arch Intern Med* 2001 Jul 9;161(13):1605-11.
- 129- Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, Wen SW, Mao Y. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol* 2004 Feb 1;159(3):259-68.
- 130- Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Stoehr S, Ulmer H, Concin H, et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *Br J Cancer* 2005 Oct 31;93(9):1062-7.
- 131- Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009 Jun 24;301(24):2553-62.
- 132- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003 Apr 24;348(17):1625-38.
- 133- Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis* 2005 Oct;46(4):587-94.

- 134- Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004 Feb 18;291(7):844-50.
- 135- Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006 Jan 3;144(1):21-8.
- 136- Ferris M, Hogan SL, Chin H, Shoham DA, Gipson DS, Gibson K, et al. Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 Nov;2(6):1207-14.
- 137- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005 Jan 26;293(4):455-62.