

Ο ρόλος του γονιδιώματος στην εμφάνιση παχυσαρκίας

Ναούμ Συμεών

Στρατιωτικός Ιατρός, Υγειονομική Υπηρεσία 116 Πτέρυγα μάχης, Αραξος, Ελλάδα

DOI: 10.5281/zenodo.3468943

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία είναι μια σύνθετη ασθένεια που έχει δυσμενείς επιπτώσεις για όλους τους εθνικούς πληθυσμούς παγκοσμίως. Η γενετική, το περιβάλλον και ο τρόπος ζωής αποτελούν μερικούς από τους αιτιολογικούς παράγοντες αυτής της νόσου. Η γενετική συμβολή που σχετίζεται με αυτή τη νόσο ταξινομείται γενικά σε 2 τύπους: μονογονιδιακά σύνδρομα που εμφανίζουν σοβαρή παχυσαρκία και το πολυγονιδιακό μοντέλο της κοινής παχυσαρκίας. Μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο μπορούν να προκαλέσουν σοβαρής μορφής παχυσαρκία, η οποία προκύπτει από αλλοίωση των κεντρικών και περιφερειακών μηχανισμών ελέγχου της όρεξης. Τα υποψήφια γονίδια καθώς και διάφορες μελέτες συσχέτισης με το γονιδίωμα, οδήγησαν στην ταυτοποίηση εννέα τόπων που σχετίζονται με τις μορφές παχυσαρκίας και 58 θέσεις που συμβάλλουν στην πολυγονιδιακή παχυσαρκία. Οι τόποι αυτοί εξηγούν ένα μικρό κλάσμα της κληρονομικότητας για την παχυσαρκία και πολλά γονίδια παραμένουν προς αναγνώριση. Η αλληλεπίδραση πολλών πολυμορφισμών και επιγενετικών τροποποιήσεων ανοίγει ένα νέο πεδίο έρευνας για την κοινή παχυσαρκία. Ωστόσο, πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω έρευνες προκειμένου να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα.

Λέξεις Κλειδιά: Γενετική, παχυσαρκία, δείκτης μάζας σώματος, γονίδια.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Ναούμ Συμεών, Αριστομένους 29, 16674, Γλυφάδα, Αττική, Τηλ.: 6947745476, E-mail: naoumsimeon@gmail.com

Rostrum of Asclepius® - "To Vima tou Asklipiou" Journal

Volume 18, Issue 4 (October – December 2019)

SPECIAL ARTICLE

The role of genome in obesity

Naoum Symeon

MD, Military Doctor, 116 Combat Wing Health Service, Araxos, Greece

DOI: 10.5281/zenodo.3468943

ABSTRACT

Obesity is a complex disease that has unfavorable impacts for all ethnic populations in worldwide. Genetics, environment and lifestyle are some of the aetiological factors of this disease. Genetic contribution related to this disease, is generally classified into 2 types: monogenic syndromes that display severe obesity, and the polygenic model of common obesity. Single-gene mutations can cause severe obesity resulting from alteration in central and peripheral appetite control mechanisms. Candidate gene and genome-wide association studies have led to the identification of nine loci associated with Mendelian forms of obesity and 58 loci contributing to polygenic obesity. These loci explain a small fraction of the heritability for obesity and many genes remain to be identified. The interaction of several polymorphisms and epigenetic modifications open a new research field for common obesity. However, further research still needs to be held in order that safe conclusion be drawn.

Keywords: Genetics, obesity, body mass index, gene.

Corresponding Author: Naoum Symeon, 29 Aristomenous street, Glyfada, Attiki, 16674, Greece, E-mail: naoumsimeon@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία έγινε «επιδημία» σε όλο τον κόσμο τον 21ο αιώνα. Σε σύντομο χρονικό διάστημα, από το 1980 έως το 2013,

το κόστος των επιπτώσεων της παχυσαρκίας αυξήθηκε από 857 εκατ. ευρώ στα 2,1 δις ευρώ. Αν και ο ρυθμός αύξησης μειώθηκε

πρόσφατα, η ανοδική τάση συνεχίζεται.¹ Αυτοί οι ρυθμοί αύξησης, έχουν αρχίσει να δημιουργούν σημαντικές οικονομικές επιβαρύνσεις λόγω της μειωμένης παραγωγικότητας στις δυτικές χώρες καθώς επίσης και της αύξησης του ιατρικού κόστους.² Εξαιτίας των χρόνιων κλινικών συνεπειών της παχυσαρκίας στην υγεία (πχστο σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακά νοσήματα), η παχυσαρκία θεωρείται πλέον ως χρόνια πάθηση και θεωρείται μία από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας.³ Σε μια επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη μεταξύ 2011 και 2012 διαπιστώθηκε ότι το 60% των ενηλίκων και το 30% των νέων ήταν παχύσαρκοι.⁴ Τα τελευταία 40 χρόνια, τα ποσοστά παχυσαρκίας έχουν αυξηθεί σε όλο τον κόσμο και ο ρυθμός αύξησης έχει τριπλασιαστεί ενώ, επίσης, παχυσαρκία βρέθηκε και στο 17% των παιδιών προσχολικής ηλικίας.⁵

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΩΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΩΣ ΜΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Η παχυσαρκία χωρίζεται κυρίως σε δύο κατηγορίες: ως σύνδρομο-συνδρομική (syndromic obesity) και ως μη σύνδρομο-μη συνδρομική (nonsyndromic obesity) στην γενετική. Η συνδρομική παχυσαρκία ορίζεται ως η κληρονομική ομάδα παχυσαρκίας, συνήθως συνοδευόμενη από δυσμορφικά χαρακτηριστικά και συγγενείς ανωμαλίες. Αυτά περιλαμβάνουν κλασικά παραδείγματα

όπως το σύνδρομο Prader-Willi και το σύνδρομο Bardet-Biedl. Πολλές μελέτες που διεξήχθησαν σε οικογένειες μέσω ανάλυσης συνδέσεων σχετικά με τις κοινές μορφές παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία έχουν εντοπίσει έναν αριθμό τόπων που μπορεί να σχετίζονται με τη νόσο. Αυτή η προσέγγιση ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη για την αποσαφήνιση του γενετικού πλαισίου συνδρόμων όπως το Prader-Willi, το Alstrom και το Bardet-Biedl που οδηγούν σε παχυσαρκία.⁶ Η μη συνδρομική παχυσαρκία αποτελεί ένα πολυγονιδιακό ή μονογονιδιακό υπόβαθρο για την αιτιολογία της παχυσαρκίας και συχνά περιλαμβάνει την ομάδα στην οποία ο μόνος καθοριστικός φαινότυπος είναι η παχυσαρκία.⁷ Ως αποτέλεσμα διάφορων μελετών σε μονοζυγωτικούς δίδυμους ή σε οικογένειες, έχει αποδειχθεί ότι στο 40-80%, γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στις διαφορές του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) μεταξύ των ατόμων.⁸ Το γεγονός αυτό ορίζεται ως η «Κοινή Παραλλαγή Κοινής Νόσου (Common Disease Common Variation, CD-CV)» της νόσου. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, πολλαπλές κοινές παραλλαγές (μερικές από τις οποίες ποικίλλουν σε μικρότερη συχνότητα αλληλόμορφων από 5% έως 50%) συνεισφέρουν στην ανάπτυξη παχυσαρκίας.⁹

ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΝΔΕΣΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Οι μελέτες μετα-ανάλυσης και μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (Genome-Wide Association Study-GWAS) σχετικά με την παχυσαρκία σε ζωικά μοντέλα παρείχαν σημαντικά δεδομένα σχετικά με τις γενετικές αιτίες της παχυσαρκίας. Σε αυτές τις μελέτες, ορισμένα γονίδια-ειδικά τα γονίδια της λεπτίνης και του υποδοχέα της-εμφανίστηκαν στο προσκήνιο.¹⁰ Αυτά τα αποτελέσματα σχετίζονται κυρίως με τους ορμονικούς και νευρικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στον έλεγχο της όρεξης και στη διαμόρφωση των λιποκυττάρων και των συσχετιζόμενων γονιδίων τους σε σχέση με τον υποθάλαμο. Τα γονίδια της λεπτίνης και του υποδοχέα της (LEP και LEPR) που εμπλέκονται στην υποθαλαμική οδό λεπτίνης-μελανοκορτίνης (POMCADCY3, PCSK1, MC4R, BDNF) έχουν αναγνωρισθεί στη βιβλιογραφία ως υποψήφια γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία στην μεταγενέστερη περίοδο.¹¹ Σε παιδιά με σοβαρή παχυσαρκία, έχουν αναφερθεί τα γονίδια NTRK2B και SIM1 και οι αντίστοιχοι τόποι που σχετίζονται με αυτά τα γονίδια.¹² Διαπιστώθηκε επίσης, ότι οι μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια οδηγούν στην αυτοσωμική κυρίαρχη παχυσαρκία. Ωστόσο, το πρώτο γονίδιο που εντοπίστηκε μετά από μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (GWAS) ήταν το γονίδιο MC4R.¹³ Τα

τελευταία 9 χρόνια, οι μελέτες GWAS έχουν εντοπίσει περίπου 100 τόπους που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Ο τόπος γονιδίου INSIG2 ήταν ο πρώτος τόπος που θα ανιχνευθεί προς αυτήν την κατεύθυνση.¹⁴ Παρόλο που ο τόπος αυτός έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με την παχυσαρκία σε Ευρωπαίους και Αφρικανικούς, αυτή η σχέση δεν έχει εντοπιστεί σε άλλους ανθρώπους.¹⁵ Παρόμοιες μελέτες έχουν αναφέρει τη θέση του γονιδίου FTO (γονίδιο λιπώδους μάζας και παχυσαρκίας).¹⁶ Η συσχέτιση αυτού του τόπου με την παχυσαρκία-ειδικά σε παιδιά-υποστηρίζεται και από μεταγενέστερες αναφορές.¹⁷ Μέσω μετα-αναλύσεων, καταβλήθηκαν προσπάθειες για τον εντοπισμό τόπων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Αναφέρθηκαν 32 τόποι από την κοινοπραξία GIANT (Genetic Investigation of Anthropometric Traitsconsortium) ως αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης που αφορούσε μεγάλο αριθμό ασθενών που συνδέονταν με την παχυσαρκία.¹⁸ Μεταξύ αυτών, τα γονίδια BDNF, FTO, GNPDA2, MC4R, NRXN3, QPCTL, SEC16B, TMEM18 και TNNI3K είναι τα πιο συνηθισμένα.¹⁹ Ως αποτέλεσμα αυτών των μελετών, παρατηρήθηκε ότι τέσσερις από αυτούς ήταν συνεπείς με την εμφάνιση παχυσαρκίας. Μελέτες σε ενήλικες έχουν δείξει ότι μερικοί τόποι είναι παρόμοιοι με τους τόπους που προσδιορίζονται στα παιδιά. Ωστόσο, αυτό αντιπροσωπεύει μόνο το 1-2% των τόπων



που προσδιορίζονται στα παιδιά.²⁰ Πρόσφατα, τέσσερις νέοι τόποι έχουν εντοπιστεί σε μελέτες GWAS για παχύσαρκα παιδιά, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων LEPR, PRKCH, PACS1 και RMST (1500 παιδιά και 5400 μάρτυρες).²¹ Αυτά τα αποτελέσματα είναι διαφορετικά σε σχέση με τις ήπιες μορφές παχυσαρκίας και μεταφέρουν σημαντικά δεδομένα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία υποομάδων παχυσαρκίας στο μέλλον. Επιπρόσθετα, δεδομένα που υποστηρίζουν τις μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας καθώς και την πολυγονιδιακή μορφή παχυσαρκίας έχουν ληφθεί σε μελέτες GWAS. Για παράδειγμα, έχει διαπιστωθεί ότι οι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου (Single nucleotide polymorphisms-SNP) και οι απαλοιφές στο γονίδιο SH2B1 μπορεί να συσχετιστούν με τη μορφή της παχυσαρκίας του Mendelian.²² Σε μελέτες με ποντίκια με SH2B1 γενετική σίγαση παρατηρήθηκαν υπερφαγία, αντίσταση στη λεπτίνη και παχυσαρκία.²³ Ωστόσο, πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι οκτώ γονίδια στον παρακοιλιακό πυρήνα και στην οδό λεπτίνης-μελανοκορτίνης μπορεί να προκαλέσουν μονογονιδιακή παχυσαρκία με υπερφαγία.²⁴

ΣΧΕΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

Τρεις πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την πολυγονιδιακή παχυσαρκία λόγω της

πρόσληψης τροφής και των διατροφικών συνηθειών, έχουν αναφερθεί αρκετές φορές στη βιβλιογραφία. Αυτά είναι τα SNPs όπως rs17782313 που εντοπίζονται κοντά στο γονίδιο MC4R και rs1421085 και rs9939609 στο γονίδιο FTO.²⁵ Έχει επίσης βρεθεί, ότι οι παραλλαγές του FTO γονιδίου που επιτείνουν την εμφάνιση παχυσαρκίας συνδέονται επίσης με υπερβολική κατανάλωση τροφής σε ενήλικες και παιδιά.²⁶ Τα SNPs κοντά στο γονίδιο MC4R βρέθηκαν να επηρεάζουν την όρεξη και την κορεσμό.²⁷ Σε μια πρόσφατη μελέτη GWAS, αναφέρθηκαν νέα γονίδια (KCTD15, MTCH2, NEGR1) που συνδέονται με την πρόσληψη τροφής και την προτίμηση για τρόφιμα μεγάλης θερμιδικής αξίας.²⁸ Η αύξηση των στοιχείων-ενδείξεων, δείχνει ότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διατροφικών συνηθειών και του γενετικού υλικού καθορίζουν επίσης την ευαισθησία στην παχυσαρκία. Σε μια μελέτη αποδείχτηκε ότι οι συνήθειες πρόσληψης υπερβολικού λίπους, αυξάνουν την επίδραση του γονιδίου FTO στην παχυσαρκία.²⁹ Η σχέση μεταξύ της απολιποπρωτεΐνης A-II (APOA2) και των γευμάτων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά έχει αναφερθεί σε ανεξάρτητες μελέτες σε πέντε διαφορετικούς πληθυσμούς.³⁰

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΤΑ MENDELIAN ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η έννοια της γενετικής επιδημιολογίας χρησιμοποιείται σήμερα για να διασαφηνίσει

τους γενετικούς παράγοντες στους οποίους βασίζονται οι κοινές ασθένειες καθώς και τα διάφορα σύνθετα περιστατικά-χαρακτηριστικά. Αυτή η επιδημιολογική προσέγγιση ονομάζεται επίσης Mendelian τυχαιοποίηση (Mendelian randomization).³¹ Η προσέγγιση εφαρμόστηκε με επιτυχία στην παχυσαρκία μετά από ταυτοποίηση των παραλλαγών FTO που σχετίζονται με την πολυγονιδιακή παχυσαρκία.³² Μια επιτυχημένη μελέτη τυχαιοποίησης Mendelian βασισμένη στο ΔΜΣ με βάση τη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και διαβήτη τύπου II διεξήχθη από τον Frayling, ενώ όταν πραγματοποιήθηκε παρόμοια προσέγγιση σε 12 προηγουμένως ταυτοποιημένες παραλλαγές που συνδέονται με την παχυσαρκία, διαπιστώθηκε επίσης ότι οι γενετικές παραλλαγές που προδιαθέτουν στην παχυσαρκία αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου II.^{32,33}

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ

Οι επιδημιολογικές μελέτες συσχέτισης (Epigenetic-wide association studies-EWAS) βοήθησαν στην αποκάλυψη σχετικών με την παχυσαρκία επιγραφικών τύπων μέσω επιγενετικών χαρτών παχυσαρκίας.³⁴ Με αναλύσεις που περιελάμβαναν 45.000 περιοχές CpG και μετέπειτα μελέτες κοόρτης, ο Dick³⁵ έδειξε ότι οι αυξήσεις της μεθυλίωσης του HIF3A (hypoxia inducible factor 3, alpha subunit) συσχετίστηκαν με την παχυσαρκία.

Σε μια άλλη μελέτη, ο Feinberg³⁶ ανέλυσε 4 εκατομμύρια περιοχές CpG σε 74 άτομα και τελικά ταυτοποίησαν 4 τύπους με μεταβλητή μεθυλίωση κοντά σε γονίδια, που είναι γνωστό ότι παίζουν ρόλο στη ρύθμιση του διαβήτη και την αύξηση βάρους.

Αντίθετα, μια μελέτη που περιελάμβανε 353 περιοχές CpG διαπίστωσε ότι η παχυσαρκία επιτάχυνε την «ηπατική επιγενετική γήρανση-hepatic epigenetic senescence» (γνωστή ως ηλικία DNA).^{19,37} Αυτό αποκαλύπτει τον ρόλο της παχυσαρκίας στη «γήρανση-κόπωση» του ήπατος και τη συναφή συννοσηρότητά της. Οι μελέτες που αποσκοπούν στον προσδιορισμό των επιγενετικών δεικτών που σχετίζονται με την παχυσαρκία συνεχίζονται με επιταχυνόμενο ρυθμό.³⁷

ΦΥΛΟ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Οι άνδρες και οι γυναίκες παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, όσον αφορά στην παχυσαρκία. Για καλύτερες προσεγγίσεις διάγνωσης και θεραπείας και στα δύο φύλα, είναι σημαντικό να εντοπίσουμε τους παράγοντες στους οποίους οφείλονται οι παρατηρούμενες διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Παραδοσιακά, αυτές οι διαφορές φύλου έχουν συσχετισθεί σημαντικά με τις διαφορές στις εκκρίσεις των γονάδων των δύο φύλων, που επηρεάζουν πολλές πτυχές του μεταβολισμού και παρόμοιων ασθενειών. Σε μια μελέτη,

εξετάστηκαν οι επιδράσεις των ορμονών φύλου και των φυλετικών χρωμοσωμάτων στον μεταβολισμό των λιπιδίων και διαπιστώθηκε ότι σχετίζονται με την παχυσαρκία.³⁸

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κληρονομικότητα της παχυσαρκίας αναφέρεται ότι είναι 40-80%. Σπάνια αλλά σοβαρού τύπου «σύνδρομη παχυσαρκία» μπορεί τώρα να εντοπιστεί νωρίς στη ζωή. Οι πιθανοί στόχοι για τη φαρμακευτική θεραπεία που σχετίζεται με την παχυσαρκία ερευνούνται και εξετάζονται αυτή τη στιγμή και προσφέρουν υπόσχεση για το μέλλον. Οι πιο συνηθισμένες συνδέσεις GWAS με παχυσαρκία ανιχνεύθηκαν στο γονίδιο FTO (στο 16p11.2). Η επίδραση των μεταλλάξεων του γονιδίου FTO στην παχυσαρκία μπορεί να μειωθεί με ειδικές σωματικές ασκήσεις και δίαιτα. Επιπλέον, δύο πολυμορφισμοί του MC4R (BDNF1 και SIM1) βρέθηκαν να σχετίζονται με την παχυσαρκία. Συμπερασματικά, η παχυσαρκία είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια που περιλαμβάνει τη γενετική και-όπως και αυτό το άρθρο-πολλές πειραματικές και κλινικές μελέτες υποστηρίζουν αυτήν την άποψη. Οι γενετικές μελέτες για την παχυσαρκία έχουν αρχίσει να προσφέρουν ελπίδα στην ειδική για τον άνθρωπο διάγνωση καθώς και τη θεραπεία της παχυσαρκίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):766-81.
2. Lightwood J, Bibbins-Domingo K, Coxson P, Wang YC, Williams L, Goldman L. Forecasting the future economic burden of current adolescent overweight: an estimate of the coronary heart disease policy model. *Am J Public Health* 2009;99(12):2230-7.
3. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of allcause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and metaanalysis. *J Am Med Assoc* 2013;309(1):71-82.
4. Eckel RH. Obesity: a disease or a physiologic adaptation for survival? In *Obesity Mechanisms and Clinical Management* 2003;3-30.
5. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;26;311(8):806-14.
6. Kondo I, Hamabe J, Yamamoto K, Niikawa N. Exclusion mapping of the Cohen syndrome gene from the Prader-Willi syndrome locus. *Clin. Genet* 1990;38(6):422-6.

7. O'Rahilly S, Farooqi IS. Genetics of obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006;361(1471):1095-105.
8. Vogler GP, Sørensen TI, Stunkard AJ, Srinivasan MR, Rao DC. Influences of genes and shared family environment on adult body mass index assessed in an adoption study by a comprehensive path model. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(1):40-5.
9. Saint Pierre A, Génin E. How important are rare variants in common disease?. *Brief Funct Genomics* 2014;13(5):353-61.
10. 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):425-32.
11. Farooqi IS, O'Rahilly S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action. *J. Endocrinol* 2014;223(1): 63-70.
12. Yeo Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat. Neurosci.* 2004;7(11):1187-9.
13. 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.
14. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JP et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008;9(5):356-69.
15. Loos RJ, Barroso I, O'rahilly S, Wareham NJ. Comment on 'A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity'. *Science* 2007;315(5809):187.
16. 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;316(5826):889-94
17. Fawcett KA, Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet* 2010;26(6):266-74.
18. 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;42(11):937-48.
19. Zhao J, Bradfield JP, Zhang H, Sleiman PM, Kim CE, Glessner JT et al. Role of BMI-associated loci identified in GWAS meta-analyses in the context of common childhood obesity in European Americans. *Obesity* 2011;19(12):2436-9.
20. Vogelesang S, Monnereau C, Gaillard R, Renders CM, Hofman A, Jaddoe VW et al. Adult adiposity susceptibility loci, early growth and general and abdominal fatness in childhood: the Generation R Study. *Int. J Obes* 2015;39(6):1001-9.

21. Wheeler E, Huang N, Bochukova EG, Keogh JM, Lindsay S, Garg S et al. Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity. *Nat Genet* 2013;45,(5):513-7.
22. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczuk K et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010;463(7281):666-70.
23. Ren D, Zhou Y, Morris D, Li M, Li Z, Rui L. Neuronal SH2B1 is essential for controlling energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2007;117(2):397-406.
24. Choquet H, Meyre D. Genetics of Obesity: What have we Learned? *Curr Genomics* 2011;12(3):169-79.
25. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007;39(6):724-6.
26. Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(8):1961-5.
27. den Hoed M, Westerterp-Plantenga MS, Bouwman FG, Mariman EC, Westerterp KR. Postprandial responses in hunger and satiety are associated with the rs9939609 single nucleotide polymorphism in FTO. *Am. J Clin Nutr* 2009;90(5):142.
28. Smith GD, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003;32(1):1-22.
29. Ahmad T, Lee IM, Paré G, Chasman DI, Rose L, Ridker PM et al. Lifestyle interaction with fat mass and obesity associated (FTO) genotype and risk of obesity in apparently healthy U.S. women. *Diabetes Care* 2011;34(3):675-80.
30. Choquet H, Meyre D. Molecular basis of obesity: current status and future prospects. *Curr Genomics* 2011;12(3):154-68.
31. Li S, Zhao JH, Luan J, Langenberg C, Luben RN, Khaw KT. Genetic predisposition to obesity leads to increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54 (4):776-82
32. 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;316(5826):889-94.
33. Sonestedt E, Roos C, Gullberg B, Ericson U, Wirfalt E, Orho-Melander M. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *Am J Clin Nutr* 2009;90(5):1418-25.
34. Sandholt CH, Sparsø T, Grarup N, Albrechtsen A, Almind K, Hansen L et al. Combined analyses of 20 common obesity susceptibility variants. *Diabetes* 2010;59(7):1667-73.

35. Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, Sandling JK, Aïssi D, Wahl S et al. DNA methylation and body-mass index: a genomewide analysis. *Lancet* 2014;383(9983):1990-8.
36. Feinberg AP, Irizarry RA, Fradin D, Aryee MJ, Murakami P, Aspelund T et al. Personalized epigenomic signatures that are stable over time and covary with body mass index. *Sci Transl Med* 2010;2(49):49-67.
37. Cordero P, Campion J, Milagro FI, Martinez JA. Transcriptomic and epigenetic changes in early liver steatosis associated to obesity: effect of dietary methyl donor supplementation. *Mol Genet Metab* 2013;110(3):388-95.
38. Link JC, Reue K. The Genetic Basis for Sex Differences in Obesity and Lipid Metabolism. *Annu Rev Nutr* 2017; 21(37):225-45.