

Obezite ve Genetik

Faruk KILINÇ^{1,a}, Nevzat GÖZEL²

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Obezite kardiyovasküler hastalık veya diyabet gibi bazı önemli hastalıkların majör nedenlerinden biri olarak suçlanan ve dünya çapında artış gösteren bir problemdir. Besinlerin bolluğu ve beslenme tarzının değişmesi sonucunda obezite dünyada epidemik duruma gelmiştir ve ciddi sağlık problemlerine yol açmaktadır. Vücutta normalden fazla miktarda yağ dokusunun olması sebebiyle gelişir, çok sayıda faktöre bağlıdır. Obezitenin en önemli risk faktörlerini fiziksel aktivitede azalma, beslenme alışkanlıkları, yaş, kadın cinsiyet, eğitim düzeyi, evlilik, doğum sayısı ve genetik oluşturmaktadır. Obezitede genetik faktörlerin rolü komplekstir. İnsanlarda obezite ya monogenik sendromlar olarak veya multifaktöryel kalıtım modeline uymaktadır. Monogenik yani tek genin neden olduğu obezite, nadir görülür ve genetik sendromlarla birlikte olabileceği gibi tek başına da görülebilir. Poligenik obezite, obezitenin en yaygın görülen genetik versiyonu olup, multifaktöryel kalıtım modeli gösterir. Poligenik obezite genler, çevre, davranış ve hepsinin birbiriyle etkileşiminin bir sonucu olarak ortaya çıkar.

Anahtar Sözcükler: Obezite, Genetik, Monogenik Obezite, Poligenik Obezite.

ABSTRACT

Obesity and Genetics

Obesity is an increasing problem around the world and it is blamed to be one of the major causes of some serious diseases such as diabetes mellitus or cardiovascular diseases. Obesity has become epidemic situation in the world as a result of abundance of nutrients and dietary changes and it leads to serious health problems. It occurs due to more body fat accumulation than normal levels, and is associated with many factors. Important risk factors of obesity are dietary habits, female sexuality, age, education, marriage, parity and genetic inheritance. The role of genetic factors in obesity is complex. In humans, obesity occurs either as monogenic syndromes or reflects a multifactorial model of inheritance. Monogenic obesity with an other definition, one gene related obesity is extremely rare and seen together with other genetic disorders. Polygenic obesity is the most common genetic version of obesity, and it presents a multifactorial inheritance pattern. Polygenic obesity occurs as a consequence of the interaction of the genes, environment, behavior with each other.

Keywords: Obesity, Genetic, Monogenic Obesity, Polygenic Obesity.

Obezite; vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Obezite başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir (1).

Obezite, son birkaç yılda bütün ülkelerde oldukça yaygın olarak görülen, çevresel ve genetik faktörlerin etkilediği multifaktöryel bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), çok sayıda klinik çalışmaya dayanarak dünya çapındaki obezitenin insanların yaklaşık %20'sini ilgilendirdiğini tahmin etmektedir. Obezite ve aşırı kilolu vakaların prevalansındaki bu artışın nedeni olarak, beslenmede yüksek enerjili besinlerin tüketilmesi, günlük kişisel işlerde ve mesleki aktivitelerde harcanan enerjinin azalması görülmektedir (2).

Obezite, sıklıkla ailesel geçiş göstermekte, ailesinde obezite görülen bireyler, diğer aile üyeleri ile birlikte yaşamasalar bile artmış obezite riski taşımaktadırlar. Anne babalarında obezitenin görülmesi, çocukluk ve adolesan dönemindeki bireyler için oldukça önemli bir risk oluşturmaktadır. Genetik faktörlerin obezite etiolojisi üzerindeki etkilerinin kanıtları ikizler üzerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Oniki gruptan oluşan monozigot yetişkin ikizler üzerinde uzun süre boyunca yüksek kalorili diyet uygulayarak yaptıkları çalışmalarında vücut ağırlığı ve abdominal yağ dokusu artışının monozigot ikiz bireylerde birbirine oldukça yakın olduğunu, ancak kilo alımı ve abdominal yağ dokusundaki bu artışın ikiz gruplar arasında farklılıklar gösterdiğini ve bu farklılıkların, tam olarak belirlenmemiş genetik faktörlerden kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir (3, 4).

^aYazışma Adresi: Faruk KILINÇ, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0424 233 3555

Geliş Tarihi/Received: 05.06.2018

e-mail: drfarukkilinc@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 20.06.2018

Obezitede genetik faktörlerin rolü tam belirlenememiştir. Obezitenin monogenik formunu oluşturan insan genleri ikiye ayrılır. Birinci grupta leptin, leptin reseptörü ve proopiomelanokortin (POMC) prohormonu kodlayan genler vardır. İkinci grupta ise, Melanokortin 4 Reseptörünü (MC4R) kodlayan gendeki mutasyonlar bulunmaktadır ve bu mutasyonlar, sendromik olmayan obezite ile ilişkilidir. MC4R geni mutasyonu, en yaygın görülen obezite geni mutasyonu olup, obezite olgularının %1-4'ünü içerir. Obezitenin bu monofaktöriyel formuna neden olan gen mutasyonları, vücut ağırlık regülasyon yolunu içermekte olup tedavi amaçlı ilaç geliştirilmesinde yeni hedefler ortaya çıkarmıştır. Obezitenin diğer yaygın formları ise poligeniktir. Bu poligenik obezite genlerinin araştırılmasında, iki farklı yaklaşım uygulanmıştır. Birincisi, biyolojik rollerinin temelinde obezitede rolü olabileceği düşünülen aday gen çalışmaları, diğeri ise linkage analizleri ile yapılan genom boyunca taramalardır (5).

1. Monogenik Obezite

Tek mutasyon ile obezitenin meydana gelmesidir. Monogenik obezite genellikle nadir gözlenen çocukluk çağında başlayan obezite çeşididir (6).

Mendeliyen Obezite (Obezite ile ilgili genetik sendromlar)

Mendeliyen obezite, klinik olarak obezitenin yanında mental retardasyon, dismorfik özellikler ve organ spesifik gelişimsel anomalilerin eşlik ettiği bir durumdur. Mendeliyen obezite olguları, farklı genetik bozukluklar ya da kromozomal anomaliler (otozomal ya da X'e bağlı) nedeni ile ortaya çıkmaktadır (Tablo 1). En sık görülen obezite sendromları Prader-Willi Sendromu, Bardet-Biedl Sendromu ve Alström Sendromudur (7-9).

Tablo 1. Obezite ile ilgili genetik sendromlar.

Prader-Willi Sendromu
Bardet-Biedl Sendromu
Laurence-Moon Sendromu
Biamond Sendromu Tip 2
Alström Sendromu
Schinzel Sendromu
Stein-Leventhal Sendromu
Cohen Sendromu
Albright Herediter Osteodistrofi
Borjeson Sendromu
Saf Sertoli Hücreli Germinal Hücre Aplazisi Sendromu
Jinekoma ve Obesite ile Seyreden Mental Retardasyon
Simpson Dismorfisi
Trizomi 21 Sendromu
Carpenter Sendromu

Prader-Willi Sendromu (PWS); obezite, hiperfaji, hipotoni, dismorfizm, hipogonadizm, büyüme hormonu salgılamı yetersizliği, kognitif azalma gibi fenotipik özelliklere sahip genetik bir hastalıktır. Bu bozukluk 15q11.2- q12 paternal segmentte delesyon veya kromozomal kayıp nedeniyle oluşur. PWS'li hastalarda bu segmentte yer alan pek çok aday genin incelenmesine rağmen hiperfajinin genetik temeli tanımlanamamıştır.

PWS'li bireylerde obezite fenotipine yol açan aday bir molekül bulunmaktadır. Bu molekül gastrik bir enzim olan grelin dir. Beslenmeyi stimüle eder ve büyüme hormonu salgılatır. Açlık halinde kanda yüksek miktarlarda bulunmakta olup, yemek yeme ile miktarı azalmaktadır. Grelin düzeyleri obez bireylerde düşük iken, PWS ve anoreksiyalı hastalarda yüksek bulunmuştur (10, 11).

Bardet-Biedl Sendromu (BBS); genelde her 100.000 doğumda 1 iken Arap ve Bedevi populasyonlarında artan bir yaygınlıkla 13.500 doğumda bir gözlenmektedir. Erken başlangıçlı santral obezite, retinal distrofi (pigmenter retinopati), ekstremite anomalileri (sindaktili, polidaktili), renal hastalıklar ve öğrenme güçlüğü ile karakterizedir. Başlangıçta tek kromozomdaki mutasyondan kaynaklandığı düşünülmüş ancak yapılan çalışmalar sonucunda BBS'nin en az 11 farklı kromozomunda meydana gelen mutasyonlar sonucu olduğu tespit edilmiştir (6, 12).

Alström Sendromu; çok nadir gözlenen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Obezite, sensorinöral sağırılık, akantozis nigrikans ve retinal dejenerasyon bu sendromun klinik belirtileridir. Bu belirtilerle birlikte; hipogonadizm, kısa boy, glomerulotübüler displazi, benign kardiyomyopati, hiperlipidemi, mental retardasyon ve hepatik disfonksiyonun görüldüğü olgular literatürde bildirilmiştir. Bu hastalarda ALMS I geninde mutasyon saptanmıştır. Bu gen çok yaygın olarak bulunan bir proteini kodlar fakat bu proteinin fonksiyonu henüz belirlenememiştir (6, 13).

Diğer Genlerle İlişkili Monogenik Obezite

Bazı genlerdeki mutasyonların insandaki obezitenin monogenik formlarına yol açtığı bilinmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Monogenik obezite de rol alan genler.

Genler	Kalıtm Şekli	Obezite	İlişkili Fenotip
LEPTİN	Resesif	Doğumdan itibaren	Gonotropin ve Tirotropin yetersizliği
LEPTİN RESEPTÖR	Resesif	Doğumdan itibaren	Gonotropin, tirotropin, somatotropin yetersizliği
POMC	Resesif	Doğumdan sonraki ilk aydan itibaren	ACTH yetersizliği, hafif hipotiroidi, kızılımsı sarı saç
PC1	Resesif	Doğumdan sonraki ilk aydan itibaren	Gonotropin ve kortikotropin yetersizliği, hiperproinsülinemi, diğer bağırsak peptidlerinde fonksiyon bozukluğu
MC4R	Dominant	Erken dönem	Çeşitli fenotipler

Monogenik obezitenin ana nedenleri leptin ve melanokortin yollarının enerji homeostazisi üzerine etkileridir. Kromozom 2p23.3'de lokalize olan ve hipotalamusun arkuat nükleusunda ifade edilen POMC geni leptin sinyaline cevaben hipotalamusta enerji homeostazını kontrolde rol oynayan melanokortin sisteminin önemli bir elemanıdır. Adiposit-kökenli hormon, leptin anorektik ve metabolik etkisini kısmen POMC geninin ürünü ve özellikle de α -melanosit uyarıcı hormonu (α -MSH) aracılığı ile MC4R yi aktifleştirerek ortaya ko-

yar. POMC geni beyin, bağırsak ve pankreasta sentezlenmektedir (5). POMC proteini, merkezi sinir sisteminde meydana gelen bir homeostatik yanıtla çevreden leptin sinyalinin aktarılmasına katılır. Merkezi sinir sisteminde POMC'in üretimi, leptin tarafından uyarılır ve proteinin translyasyon süreci sonrasında farklı fonksiyonlar içeren farklı peptidlerin oluşumuna olanak tanır. POMC'in post translyasyon sürecini etkileyen faktör, beyinde belirli lokalizasyonu bulunan endoproteolitik enzimin türü olduğu bulunmuştur. POMC yetersizliği olan obez çocuklarda adrenokortikotropin (ACTH) hormon yetersizliği de olmaktadır. Buna bağlı olarak doğumdan itibaren akut adrenal yetmezlik görülmektedir. Hipofizin anteriorunda prohormon konvertaz 1 (PC1) enziminin varlığı ACTH lipotropin peptidi üretimine izin verirken hipotalamusta PC1 ve PC2 varlığı ise alfa, beta, gama-MSH ve beta endorfinlerin üretimini belirlemektedir (6, 11). Melanokortin yolundaki en önemli öge MC4R'dir. MC4R besin alımının en önemli düzenleyicisidir. MC4R geni kromozom 18q22'de lokalize olan MC4R geninin kodladığı ürün predominant nöronal melanokortin reseptörü olarak 7 transmembran bölgesi bir G proteini ile eşleşen reseptördür. Bu reseptörün POMC'nin PC1'e bağımlı kesimi ile ortaya çıkan bir melanokortin olan α -MSH ile aktivasyonunun hipofajiyi indüklediği bildirilmiştir. α -MSH, POMC nöronlarından farklı olan ve hipotalamustaki arkuat nükleusta ifade edilen AgRP tarafından MC4R'a bağlanmak için antagonize edilir (14).

Leptin multifonksiyonel bir hormondur. Başlıca yağ dokusu tarafından sentezlenen ve salgılanan leptin, hipotalamustaki spesifik reseptörlerine etki ederek enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengeyi düzenleyip bir tür antiobezite faktörü olarak fonksiyon görür (14, 15). Leptin geni mutasyonu taşıyan bireylerde ergenlikleri boyunca gonotropin, tirotropin yetersizliği görülmektedir. Somatotropin sekresyon yetersizliği, leptin reseptöründe mutasyon meydana gelen bireylerde görülmektedir. T hücre sayısı ve fonksiyon yetersizliği ile yüksek oranda enfeksiyonla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bazı bireylerde spontan olarak ergenlik döneminde oluşan leptin yetmezliği, leptin ya da leptin reseptör geninde meydana gelen mutasyona bağlı olduğunun kanıtıdır. Leptin eksikliği görülen çocuklar ve yetişkinlere yapılan leptin enjeksiyonundan sonra büyük oranda besin alımının azalmasına ek olarak immünitelyi de içeren birçok fonksiyon bozukluklarının düzeltilmesinde fayda görülmüştür. Kromozomlarda meydana gelen denovo translokasyonlar ve mutasyonlar besin alımını düzenleyen genleri etkileyerek obezitenin gelişmesine neden olabilirler. Obezite teşhisi konmuş bazı bebek hastalarda 1p22.1 ve 6q16.2 kromozomları arasında denovo dengeli translokasyon belirlenmiş ve leptin ya da leptin reseptöründe yetersizlik olduğu görülmüştür. Farelerde bu gen, hipotalamusun paraventricüler nükleusunun gelişiminden sorumludur (11). Erken dönemde başlayan obezite, mental retardasyon, gelişme geriliği, öğrenme, erken hafıza gibi daha yüksek nörolojik fonksiyonların gelişiminde gecikme ve

anormallikler şeklinde semptomları olan çocuklarda, nörotropik tirozin kinaz reseptör 2 (NTRK2) geninde de novo heterozigot mutasyon belirlenmiştir. Merkezi sinir sisteminden salgılanan ve besin alımını düzenleyen beyin kökenli nörotropik faktörün (BDNF) reseptörünü kodlamaktadır. Bu gendeki mutasyon sonucunda reseptörün otofosforilasyonunu zorlaştırarak alternatif map kinaz sinyal yolu oluşumuna neden olur (6, 11).

2. Poligenik Obezite

Çeşitli genetik varyantlar ile çevrenin etkileşimi sonucu meydana gelen obezite formudur. Monogenik obezitenin aksine çok sayıda genin birlikte neden olduğu poligenik obezite daha sık görülür. Poligenik obezitede rol alan genler tek tek incelendiğinde bireylerin ağırlıklarında çok az etkili oldukları tesbit edilmiştir. Bu genlerin kümülatif katkısı önemli iken aşırı yemek yeme, azalmış fiziksel aktivite, hormonlardaki değişimler, sosyo-ekonomik faktörler gibi çevresel faktörlerin hepsi genlerin fenotipik ifadesini etkilerler (6, 11). İnsanlarda poligenik obeziteye neden olan genlerin araştırılmasında, genellikle aday gen çalışmaları ve genom taramaları olmak üzere iki yöntem uygulanmaktadır.

Aday Gen Çalışmaları

Aday genler, enerji homeostazisindeki biyolojik etkileri nedeniyle obezitede bir role sahip oldukları düşünülen genlerdir. Aday genler obezite ile ilgili üç yolla etki gösterirler. Birincisi; santral sinir sistemi tarafından besin alımı regülasyonu, İkincisi; hedef dokularda glukoz metabolizması ve insülin etkisinin modülasyonudur. Bu etki, obezitenin indüklediği insülin rezistansının gelişimi ve yağ depolanmasının artımına katkıda bulunabilmektedir. Sonuncusu enerji sarfının regülasyonu, lipid oksidasyonunu içeren lipid metabolizması, lipolizis ve daha genel anlamda adipoz doku metabolizmasıdır (11).

a- B2 adrenarjik reseptör gen mutasyonu; B2 adrenarjik reseptör geni (ADRB2) yağ hücrelerinde önemli bir lipolitik reseptör proteini kodlar. ADRB2 geninde kodon 16 da Arg16Gly ve kodon 27 de Gln27Glu mutasyonları obezite ve hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur. Gln27Glu varyantı olan kadınlarda body mass index (BMI) ve vücut yağ kitlesinde artış ayrıca bel/kalça oranında artış olurken erkeklerde BMI ve cilt altı yağ dokusunda artış kanda yüksek leptin ve trigliserid seviyeleri saptanmıştır. Bu mutasyonla obezite arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (15).

b- B3 adrenarjik reseptör gen mutasyonu; B3 adrenarjik reseptör (ADRB3) proteini adiposit metabolizmasında rol oynar. Bu gendeki en sık görülen polimorfizm 64. pozisyondaki triptofan ile argininin yer değiştirmesidir. Trp64Arg mutasyonunun abdominal/viseral yağ miktarında artış, kilo kaybına karşı direnç ve erken yaşlarda başlayan tip 2 diabetes mellitus ile ilişkili olduğu bulunmuştur (16).

c- B1 adrenarjik reseptör gen mutasyonu; B1 adrenarjik reseptör geni (ADRB1), katekolamin kaynaklı enerji dengesinde rol alması nedeniyle obezite için aday bir gen olarak görülmektedir. ADRB1 mutasyonunda katekolaminlerin etkisi azalır, enerji harcanımı azalır ve sonuçta vücutta yağ dokusu artar ve obezite ortaya çıkar (17).

d- Adiponektin (AMP 1); Adiponektin visseral yağ dokusundan salgılanan sitokin yapısında bir proteindir. Kromozom 3q27'de yer alan APM1 gen varyatlarının insülin direnci, BMI ve bel çevresiyle ilişkisi saptanmıştır (18).

Bunlara ek olarak glutamikasit dekarboksilaz (GAD2) enzimini kodlayan genin üzerindeki üç ayrı nükleotit polimorfizmi morbid obezite ile ilişkilendirilmekte ve ektonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1 (ENPP1) ve bir amino asit taşıyıcısı olan SLC6A14 genleri de obezite için aday gen olarak düşünülmektedir (19).

e- Peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ) gen mutasyonu; PPAR-γ kromozom 3p25'de yerleşmiş adipogenez ve insülin sinyalinden sorumlu bir nükleer reseptördür. İki izoformu vardır. Bu allele sahip olan obez kişiler daha obez olmaya eğilimlidir (18).

Genom tarama çalışmaları

Obezite genlerinin taranmasında önemli bir yöntem genomik taramalardır. Genom tarama çalışmalarında obez ailelerin tüm kromozomları sistematik bir şekilde incelenerek yeni aday genler tanımlanmaya çalışılmaktadır. Genom boyunca oldukça fazla yer kaplayan polimorfik markerlerle (mikrosatellitler) yapılan bağlantı analizleri, hastalıkla istatistiksel olarak önemli kosegregasyon gösteren kromozomal bölgeleri tanımlar (11). İlk genom tarama çalışması 1997 yılında yapılmıştır ve bu tarihten beri obeziteyle ilişkili gen lokusu sayısı katlanarak artmaktadır (20). En son yayınlanan insan obezite gen haritasında, 61 genom tarama çalışmasında 253 lokus rapor edilmiştir ve bunların 15 tanesinin en az 3 çalışmada tekrar ettiği saptanmıştır (21).

Sonuç olarak;

Obezitede genetik faktörlerin rolü komplekstir. Hem insan hem de hayvan çalışmalarından elde edilen güçlü bulgular genlerin de obezite gelişiminde katkıda bulduklarını göstermiştir. Obeziteden sorumlu aday yeni gen lokuslarının taranmasına dair çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva: WHO, June, 3-5, 1997).
2. Bougneres P. Genetics and obesity and type 2 diabetes. Diabetes 2002; 51: 3-5.
3. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, et al. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. Int J Obes Relat Metab Disord 1996; 20: 501-6.
4. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. BMJ 2005; 330: 1357-9.
5. Semerci NC. Obezite ve genetik. Gülhane Tıp Dergisi 2004; 46: 353-9.
6. Mutch DM, Clement K. Genetics of human obesity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006; 20: 647-64.
7. Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005; 19: 359-74.
8. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. Nat Rev Genet 2005; 6: 221-34.
9. Chung WK, Leibel RL. Molecular physiology of syndromic obesities in humans. Trends Endocrinol Metab 2005; 16: 267-72.
10. Horsthemke B, Buiting K. Imprinting defects on human chromosome 15. Cytogenet Genome Res 2006; 113: 292-9.
11. Clement K. Genetics of human obesity. CR Biologies 2006; 329: 608-22.
12. Katsanis N, Lupski JR, Beales PL. Exploring the molecular basis of Bardet-Biedl syndrome. Hum Mol Genet 2001; 10: 2293-9.
13. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, et al. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. Annu Rev Genomics Hum Genet 2006; 7: 125-48.

14. Sözen MA. Obezite ve Obezitenin Genetiği, Kocatepe Tıp Dergisi 2006; 7: 1-11.
15. Rabah MS, Doaa IS. Genetic of Obesity. The Egyptian Journal of Medical Human Genetics 2012; 13: 11-7.
16. Proenza AM, Poissonnet CM, Ozata M, et al. Association of sets of alleles of genes encoding beta3-adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: 93-100.
17. Linne Y, Dahlman I, Hoffstedt J. b1-Adrenoceptor gene polymorphism predicts long-term changes in body weight. Int J Obes 2005; 29: 458-62.
18. Kebapçı N. The genetics of obesity. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 9-13.
19. Duman BS, Kayhan FE, Sesal C. Genetics of obesity: Medical education. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009; 29: 520-5.
20. Cheung WW, Mao P. Recent advances in obesity: genetics and beyond. ISRN Endocrinol. 2012; 2012: 536-5.
21. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. Obesity (Silver Spring) 2006; 14: 529-644.