



Artículo de revisión

Aspectos genéticos de la obesidad humana

Samuel Canizales-Quinteros*

* Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Correspondencia:
Dr. Samuel Canizales-Quinteros
Unidad de Biología Molecular
y Medicina Genómica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga Núm. 15 Colonia
Sección XVI. Tlalpan 14000. México D.F.
Tel y Fax: (00)(52)(55) 56-55-00-11
E-mail: cani@servidor.unam.mx

Fecha de recepción: 16-Febrero-2007
Fecha de aceptación: 24-Enero-2008

Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial de gran trascendencia socio-sanitaria y económica, la cual constituye un serio problema de salud pública a nivel mundial. En México, el aumento en la prevalencia de la obesidad en los últimos siete años ha sido alarmante, ya que más del 70% de la población adulta padece sobrepeso u obesidad. En la mayoría de los casos, la obesidad es el resultado de la interacción tanto de factores genéticos como ambientales. Existen evidencias que sugieren que la acumulación de grasa corporal tiene una base genética, no sólo para las formas monogénicas de obesidad, sino también para la obesidad poligénica común. En esta revisión se describen los principales genes asociados a la obesidad humana, con mayor énfasis en aquellos genes recientemente identificados a través del escrutinio completo del genoma, y cuya participación en la obesidad está aún en discusión. De igual manera, se muestran hallazgos recientes sobre la genética de la obesidad en la población mexicana. El conocimiento de las bases genéticas y moleculares que predisponen al desarrollo de esta patología, podrían contribuir al impulso de acciones preventivas y terapéuticas aplicables en los programas de salud pública para disminuir la prevalencia de la obesidad.

Palabras clave: Genes, polimorfismos, obesidad.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2008; 16(1): 9-15

Abstract

Obesity is a chronic and multifactorial disease with important social, sanitary and economical consequences, which has become a serious health problem worldwide. The increasing prevalence of obesity in Mexico over the last seven years is alarming, as more than 70% of the adult population is currently overweight or obese. The accumulation of adipose tissue has a genetic basis not only in monogenic forms of obesity, but also in common polygenic obesity and the majority of cases result from the interaction of both genetic and environmental factors. This review describes the main genes associated with human obesity, including the recent identification of genes through genome-wide scans whose role in the etiology of obesity is still under discussion. Recent findings on the genetic basis of obesity in the Mexican population are also discussed. Understanding the genetic and molecular bases that cause susceptibility to develop this disease may lead to more adequate preventive and therapeutic actions applicable in public health programs to decrease the prevalence of obesity.

Key words: Genes, polymorphisms, obesity.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2008; 16(1): 9-15

La obesidad puede ser descrita como un exceso de tejido adiposo, lo cual es resultado de un balance positivo de energía, el cual ocurre cuando la ingesta calórica excede al gasto energético.

La existencia de la obesidad se establece de manera indirecta, ya que los métodos directos para evaluar la masa

grasa no son de fácil acceso. Un elemento de diagnóstico ampliamente aceptado es el índice de masa corporal (IMC), el cual tiene una alta correlación con la grasa corporal.¹ Los puntos de corte propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para definir la obesidad se presentan en el cuadro I.²

Cuadro I. Clasificación del estado nutricio de acuerdo a puntos de corte de IMC propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Clasificación	IMC (kg/m ²)
Desnutrición	< 18.5
Peso adecuado	18.5 – 24.9
Sobrepeso	25.0 – 29.9
Obesidad I	30 – 34.9
Obesidad II	35 – 39.9
Obesidad III	≥40

Para medir la distribución de la grasa en una forma más precisa existen métodos como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN); los cuales no son utilizados rutinariamente por los elevados costos. Por esta razón, la medición de la cintura y el índice cintura-cadera son aceptados para evaluar el tipo de obesidad. Recientemente, la circunferencia de cintura se ha sugerido como un mejor parámetro para predecir las enfermedades relacionadas con la obesidad.³ Sin embargo, los puntos de corte propuestos por la OMS aplican principalmente para las poblaciones caucásicas.^{4,5}

Existen claras diferencias en la prevalencia de la obesidad entre los distintos países.⁶ Sin embargo, la tendencia mundial presenta un incremento en la prevalencia tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo.⁶⁻⁸ Por lo que desde 1998, la obesidad ha sido catalogada por la OMS como una epidemia mundial, debido a que a nivel global, existe más de 1 billón de adultos con sobrepeso y por lo menos 300 millones de éstos son obesos. El marcado incremento de la obesidad en los Estados Unidos durante los últimos 20 años ha sido bien documentado en el reporte del Behavioral Risk Factor Surveillance System, teniendo que 1 de cada 3 adultos es obeso.⁹

En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 reportó que la prevalencia de la obesidad en todos los grupos de edades ha aumentado de manera alarmante. En población adulta, 66.7% de los hombres mayores de 20 años de edad y 71.9% de las mujeres tienen sobrepeso u obesidad. Además, la circunferencia de cintura fue de alto riesgo para síndrome metabólico en el 24.1% en hombres y el 61.9% de las mujeres bajo los criterios propuestos por ATPIII y adoptados por el IMSS (> 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres). Estas proporciones se incrementaron con los criterios propuestos por la Secretaría de Salud (> 90 cm en hombres y > 80 cm en mujeres), teniendo que 63.8% de los hombres y 83.6% de las mujeres presentaron circunferencias de cintura de riesgo.¹⁰

El rápido incremento en las tasas de obesidad ha sido atribuido a cambios sociales que han llevado al aumento de la disponibilidad de alimentos con un alto contenido calórico, así como un progresivo descenso de la actividad física.¹¹ Sin embargo, a pesar de que el ambiente "obesogénico" debe contribuir de manera importante en el desarrollo de la patología, éste no explica la gran variabilidad interindividual que se presenta en la susceptibilidad a la obesidad.¹² Existen evidencias que indican que la acumulación de grasa corporal tiene una base genética, no sólo para las formas monogénicas de obesidad, sino también para la obesidad poligénica común.^{13,14}

Estudios realizados en familias, gemelos idénticos, y de adopción apoyan la importancia del componente genético para obesidad.¹⁵⁻¹⁷ Estos estudios estiman que entre el 40-75% de la variación en IMC puede atribuirse a factores genéticos; sin embargo, la genética de la obesidad no es simple y raramente sigue un patrón de herencia mendeliana. La obesidad es un ejemplo importante de un fenotipo complejo, en el cual el rasgo surge como resultado de interacciones entre múltiples genes, así como factores conductuales y ambientales.¹²

La hipótesis del gen ahorrador

En 1962, Neel propuso la hipótesis del "genotipo ahorrador", la cual sugiere que los genes que actualmente predisponen a la obesidad podrían haber tenido una ventaja selectiva para las poblaciones que experimentaron hambrunas frecuentes.¹⁸ Esta hipótesis podría aplicarse a grupos étnicos en los cuales se ha observado un riesgo alto de desarrollar obesidad y comorbilidades asociadas, tales como el caso de los indios Pima y los habitantes de las islas del Pacífico,¹⁹ así como los grupos afro-americanos y México-americanos, los cuales presentan una marcada desproporción de obesidad al compararlos con la población caucásica en los Estados Unidos de América.²⁰ La selección positiva observada para algunos genes involucrados en el metabolismo de carbohidratos y lípidos en grupos étnicos de África y Asia apoyan la hipótesis del "genotipo ahorrador".²¹

Obesidad monogénica

En las últimas décadas, los hallazgos genéticos de la obesidad se han basado principalmente en la investigación de las formas monogénica o en síndromes pleiotrópicos que cursan con obesidad como una manifestación clínica. Con la identificación del gen *ob* en el ratón y su homólogo (la leptina) en el humano,²² se descifró parte del muy complejo sistema de señales neuroquímicas que regulan el apetito y el gasto energético, lo anterior permitió la identificación de genes involucrados en la regulación del apetito vía

leptina-melanocortina, los cuales incluyen al gen de la leptina y sus receptores, el receptor de la hormona estimulante de α -melanocortina (MC4R), la propiomelanocortina (POMC) y la pro-hormona convertasa-1.²³⁻²⁸ Las variantes en estos genes son causa de aproximadamente 5% de la obesidad mórbida en los humanos.

Además de los defectos genéticos que afectan principalmente el peso corporal, existen numerosos síndromes que presentan obesidad como una de sus manifestaciones clínicas.²⁹ De éstos, el síndrome de Prader-Willi es uno de los más frecuentes, afectando 1 de cada 25,000 recién nacidos.³⁰ Este síndrome se asocia principalmente a la eliminación de una región en el cromosoma 15 paterno, ya que los genes de esta región del cromosoma materno pueden estar inactivados por impronta genómica.³¹

Además de los defectos en el genoma nuclear, mutaciones en el genoma mitocondrial se han asociado con desórdenes que incluyen a la obesidad como una manifestación clínica.³²

El conocimiento de estas formas "puras" de obesidad, donde el defecto genético se ubica principalmente en la regulación del apetito, y se caracterizan por obesidad severa con un inicio temprano, han sido de gran importancia no sólo para la identificación de los genes que ocasionan dichos fenotipos, sino también para proveer información adicional en los mecanismos moleculares que controlan el balance energético y la ingesta calórica, puntos clave en el desarrollo de la obesidad. A la fecha existen cerca de 30 diferentes padecimientos mendelianos que cursan con obesidad como una manifestación clínica, los cuales son revisados detalladamente por Farooqi y O'Rahilly (2005).³³

Obesidad de origen poligénico

Debido a que los genes que participan en las formas monogénicas de obesidad explican sólo una pequeña parte de la contribución genética requerida para el desarrollo de la obesidad poligénica, la cual está presente en la gran mayoría de los casos, ha sido necesario el uso de distintas estrategias que permitan la identificación de los genes de la obesidad poligénica común. Dos de las principales estrategias utilizadas son: el estudio de genes candidatos, es decir, genes que han sido previamente relacionados con los mecanismos que condicionan el desarrollo de la obesidad; y el escrutinio completo del genoma para detectar regiones cromosómicas ligadas con rasgos cuantitativos (QTL, Quantitative Traits Loci) asociados a la obesidad (tal es el caso del IMC, la circunferencia de cintura, entre otros).

El mapa genético de la obesidad humana resume los principales hallazgos obtenidos para la obesidad poligénica común;²⁹ en el cual se reporta la existencia de 253 QTLs identificados en 61 escrutinios del genoma comple-

to, y 52 regiones genómicas en las que se ubican QTLs asociados a la obesidad en al menos dos estudios.

Al igual que para otras enfermedades genéticas complejas, existe un número elevado de estudios de asociación que no han sido confirmados o replicados, aun cuando las causas de falta de réplica son diversas, algunos de los principales problemas son: 1) El tamaño inadecuado de la muestra para estudios de asociación de genes con un efecto modesto; 2) El desequilibrio de ligamiento entre las variantes causales y las variantes probadas en los estudios; 3) Las interacciones gen-gen, gen-ambiente; y 4) La heterogeneidad fenotípica y genética en las diferentes poblaciones, entre otras.

A pesar de estas dificultades, a la fecha existen 22 genes cuya asociación a la obesidad ha sido replicada en al menos 5 estudios (Cuadro II). Estos genes incluyen miembros de la ruta leptina-melanocortina, citocinas proinflamatorias y proteínas desacoplantes.²⁹

Es importante mencionar que el interés de esta revisión no es detallar la participación de todos los genes asociados a la obesidad previamente descritos, sino tratar de poner en perspectiva aquellos que han sido identificados recientemente a través del escrutinio completo del genoma, y cuya participación en la obesidad está en discusión.

La búsqueda de genes para la obesidad a través del análisis completo del genoma ha sido exitosa, permitiendo la identificación de genes nuevos que contribuyen a la regulación del balance energético, tal es el caso del gen de la glutamato descarboxilasa 1 (GAD2), el miembro 14 de la familia 6 de transportadores de solutos (SLC6A14), y muy recientemente el gen inducido por insulina 2 (INSIG2).

Glutamato descarboxilasa 1 (GAD2)

Este fue el primer gen para la obesidad identificado a través del escrutinio completo del genoma. GAD2 se ubica en el cromosoma 10p12 y codifica para la enzima carboxilasa ácido glutámico, la cual puede ser conectada a la obesidad vía la regulación hipotálamo-ingesta de alimentos.³⁴ Variantes en este gen se han asociado a la obesidad en la población francesa adulta y replicada en niños.^{34,35} Sin embargo, en un estudio realizado en distintas poblaciones (alemana, canadiense y americana), la asociación a la obesidad no pudo ser replicada.³⁶ Más recientemente, el gen GAD2 ha sido asociado a la obesidad en familias inglesas con diabetes tipo 2 (DT2), pero el efecto de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) estudiados fue en dirección opuesta a lo previamente reportado.³⁷ Estos hallazgos ilustran la dificultad para determinar si un gen está realmente asociado a una enfermedad compleja. Sin embargo, es importan-

Cuadro II. Genes con cinco o más estudios de asociación positiva con la obesidad o fenotipos relacionados a la obesidad.

Gen	Nombre	Localización cromosómica	Número de estudios
ACE	Enzima convertidora de angiotensina 1	17q24.1	6
ADIPOQ	Adiponectina	3q27	11
ADRB2	Receptor adrenérgico beta-2	5q31	20
ADRB3	Receptor adrenérgico beta-3	8p12	29
DRD2	Receptor de dopamina D2	11q23	5
GNB3	Proteína de unión a guanina (Proteína G) beta polipéptido-3	12p13	14
HTR2C	Receptor 5-hidroxitriptamina (serotonina) 2C	Xq24	10
IL6	Interleucina 6	7p21	6
INS	Insulina	11p15	7
LDLR	Receptor de lipoproteínas de baja densidad	19p13	5
LEP	Leptina	7q31	10
LEPR	Receptor de la leptina	1p31	16
LIPE	Hormona sensible a lipasas	19q13	5
MC4R	Receptor melanocortina 4	18q22	8
NR3C1	Receptor nuclear subfamilia-3, grupo C, miembro-1	5q31	10
PLIN	Perilipina	15q26	5
PPARG	Receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma	3q25	30
RETN	Resistina	19q13	5
TNF	Factor de necrosis tumoral 2	6p21	9
UCP1	Proteína desacoplante 1	4q28	10
UCP2	Proteína desacoplante 2	11q13	11
UCP3	Proteína desacoplante 3	11q13	12

te mencionar que la falta de replicación o la dirección contraria de su efecto no invalida el reporte inicial, pero sí sugiere la necesidad de realizar estudios en distintas poblaciones que permitan confirmar la importancia de este gen en relación a la obesidad.

Miembro 14 de la familia 6 de transportadores de solutos (SLC6A14)

Este gen se ubica en el cromosoma Xq24 y codifica para un transportador de aminoácidos neutrales y catiónicos dependiente de sodio y cloro, el cual presenta una alta afinidad por los aminoácidos no-polares como el triptófano.³⁸ Este aminoácido es un precursor de la serotonina, un neurotransmisor importante para la señalización central de la saciedad.³⁹ Por lo que una posible hipótesis de la participación del transportador SLC6A14 en la obesidad, es a través de la reducción en las concentraciones de serotonina debida a un menor transporte de triptófano, lo que podría estar asociado a una menor actividad del transportador SLC6A14 y por lo tanto, reducción en sensación de saciedad.⁴⁰ En el 2003, Suvioalahti y colaboradores⁴¹ identificaron al gen SLC6A14 a través de clonación posicional como un candidato para la obesidad, encontrándolo asociado a este fenotipo en población

finlandesa. Esta asociación fue replicada en población francesa, aunque con distintos alelos de riesgo para un mismo SNP, lo que sugiere que las variantes estudiadas no son causa directa de la obesidad, y podrían estar en desequilibrio de enlace con otros SNPs.⁴²

Gen inducido por insulina 2 (INSIG2)

INSIG2 es el primer gen identificado a través del escrutinio completo genoma utilizando 116, 204 SNP's. En este estudio únicamente el SNP rs7566605 ubicado en el promotor distal del gen Insig2 (cromosoma 2q14) mostró asociación con la obesidad en 4 cohortes de población caucásica y afro-americana.⁴³ Sin embargo, esta asociación no fue replicada en 4 estudios independientes posteriores en población caucásica.⁴⁴⁻⁴⁷ De manera interesante, Loos y colaboradores⁴⁶ identificaron asociación con un riesgo disminuido de obesidad, contrario a lo reportado por Herbert y colaboradores.⁴³ Esto sugiere que el SNP rs7566605 no es causal de obesidad y podría estar en desequilibrio de enlace con otras variantes. El mecanismo a través del cual INSIG2 participa en la obesidad aún se desconoce. Sin embargo, la proteína INSIG2 está presente en el retículo endoplásmico, y ha sido identificada como uno de los principales reguladores del metabolismo de esterolos (incluyendo al colesterol) en modelos animales.⁴⁸

Epigenética

La influencia epigenética entendida como un rasgo heredable que ocurre sin cambios en la secuencia del DNA, parece ser de importancia en la susceptibilidad de la obesidad tanto para las formas monogénicas como formas poligénicas comunes. El efecto epigenético es bien conocido para algunos casos de impronta genómica presente en los síndromes de Prader-Willi y de Angelman.⁴⁹ Considerando que los mecanismos epigenéticos pueden participar de manera conjunta con alteraciones en el DNA (mutaciones, polimorfismos, entre otros); la complejidad de la genética de la obesidad podría ser aún mayor.⁵⁰

Genética de la obesidad en la población mexicana

A pesar de que la población mexicana representa uno de los grupos de estudio más interesantes (debido a su mestizaje étnico y la prevalencia elevada de obesidad) para la identificación de los genes que participan en la obesidad poligénica, pocos son los estudios realizados en este campo; siendo la gran mayoría de ellos en población México-americana.⁵¹⁻⁵⁴ Es por ello que nuestro grupo de investigación ha iniciado el estudio de la genética de la obesidad en población mexicana mestiza residente de la ciudad de México, confirmando la participación de algunos genes ya conocidos como es el receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma;⁵⁵ así como de otros cuyo papel en el desarrollo de la obesidad aún está en discusión, tal es el caso del gen INSIG2, el cual disminuye el riesgo de obesidad en nuestra población, contrario a lo reportado por Herbert y colaboradores⁴³ para la población caucásica y afroamericana.⁵⁶ De igual manera, se han logrado identificar genes que no han sido previamente relacionados a la obesidad como es el transportador ABCA1, el cual es un importante factor de riesgo tanto para la obesidad como para fenotipos relacionados a ésta (síndrome metabólico y la diabetes tipo 2).⁵⁷

En conclusión, la epidemia de la obesidad representa un serio problema de salud pública en la mayoría de los países, incluyendo México. Aunado a esto, la obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de distintas enfermedades como diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemias, cardiopatía isquémica, cáncer, y algunos tipos de cáncer, entre otras. Es por ello, que el conocimiento de las bases genéticas y moleculares que predisponen al desarrollo de esta patología podría contribuir al impulso de acciones preventivas y terapéuticas aplicables en los programas de salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

- Steinberger J, Jacobs DR, Raatz S, Moran A, Hong CP, Sinaiko AR. Comparison of body fatness measurements by BMI and skinfolds vs dual energy X-ray absorptiometry and their relation to cardiovascular risk factors in adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 1346-52.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Report of a World Health Organization consultation on obesity*. WHO: Genova, 1997.
- Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 379-84.
- Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 311: 158-61.
- Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 2004; 27: 1182-86.
- Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-43.
- Björntorp P. The origins and consequences of obesity. *Diabetes Ciba Found Symp* 1996; 201: 68-80.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723-27.
- Yun S, Zhu BP, Black W, Brownson RC. A comparison of national estimates of obesity prevalence from the behavioral risk factor surveillance system and the National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 164-70.
- ENSANUT. *Secretaría de Salud*. 2006; México.
- Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ* 1995; 311: 437-39.
- Damcott CM, Sack P, Shuldriner AR. The genetics of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 761-86.
- O'Rahilly S, Farooqi IS, Yeo GS, Challis BG. Minireview: Human obesity-lessons from monogenic disorders. *Endocrinology* 2003; 144: 3757-64.
- Bell CG, Waller AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 221-34.
- Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA* 1986; 256: 51-4.
- Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990; 322: 1483-87.
- Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Hayakawa K. 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.
- Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62.
- Friedman JM. A war on obesity, not the obese. *Science* 2003; 299: 856-58.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-55.

21. Voight BF, Kudaravalli S, Wen X, Pritchard JK. A map of recent positive selection in the human genome. *PLoS Biol* 2006; 4: e72.
22. 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: 425-32.
23. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-8.
24. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gourmelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougnères P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 92: 398-401.
25. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998; 20: 113-14.
26. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet* 1998; 20: 111-12.
27. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 9: 55-7.
28. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, Hutton JC, O'Rahilly S. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997; 16: 303-6.
29. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 529-644.
30. Butler MG. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet* 1990; 35: 319-32.
31. Jiang Y, Tsai TF, Bressler J, Beaudet AL. Imprinting in Angelman and Prader-Willi syndromes. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 334-42.
32. Wilson FH, Hariri A, Farhi A, Zhao H, Petersen KF, Toku HR, Nelson-Williams C, Roja KM, Kashgarian M, Shulman GI, Scheinman SJ, Lifton RP. A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. *Science* 2004; 306: 1190-4.
33. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med* 2005; 56: 443-58.
34. Boutin P, Dina C, Vasseur F, Dubois S, Corset L, Seron K, Bekris L, Cabellon J, Neve B, Vasseur-Delannoy V, Chikri M, Charles MA, Clement K, Lernmark A, Froguel P. GAD2 on chromosome 10p12 is a candidate gene for human obesity. *PLoS Biol* 2003; 1: e68.
35. Meyre D, Boutin P, Tounian A, Deweerder M, Rout M, Jouret B, Heude B, Weill J, Tauber M, Tounian P, Froguel P. Is glutamate decarboxylase 2 (GAD2) a genetic link between low birth weight and subsequent development of obesity in children? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2384-90.
36. Swarbrick MM, Waldenmaier B, Pennacchio LA, Lind DL, Cavazos MM, Geller F, Merriman R, Ustaszewska A, Malloy M, Scherag A, Hsueh WC, Rief W, Mauvais-Jarvis F, Pullinger CR, Kane JP, Dent R, McPherson R, Kwok PY, Hinney A, Hebebrand J, Vaisse C. Lack of support for the association between GAD2 polymorphisms and severe human obesity. *PLoS Biol* 2005; 3: e315.
37. Groves CJ, Zeggini E, Walker M, Hitman GA, Levy JC, O'Rahilly S, Hattersley AT, McCarthy MI, Wiltshire S. Significant Linkage of BMI to Chromosome 10p in the U.K. Population and Evaluation of GAD2 as a Positional Candidate. *Diabetes* 2006; 55: 1884-89.
38. Sloan JL, Mager S. Cloning and functional expression of a human Na(+) and Cl(-)-dependent neutral and cationic aminoacid transporter B(0+). *J Biol Chem* 1999; 274: 23740-45.
39. Halford JC, Blundell JE. Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. *Ann Med* 2000; 32: 222-32.
40. Blundell JE, Goodson S, Halford JC. Regulation of appetite: role of leptin in signalling systems for drive and satiety. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: S29-34.
41. Suvioaho E, Oksanen U, Ohman M, Cantor RM, Riddersma M, Tuomi T, Kaprio J, Rissanen A, Mustajoki P, Jousilahti P, Vartiainen E, Silander K, Kilpikari R, Salomaa V, Groop L, Kontula K, Peltonen L, Pajukanta P. The SLC6A14 gene shows evidence of association with obesity. *J Clin Invest* 2003; 112: 1762-72.
42. Durand E, Boutin P, Meyre D, Charles MA, Clement K, Dina C, Froguel P. Polymorphisms in the aminoacid transporter solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter) member 14 gene contribute to polygenic obesity in French Caucasians. *Diabetes* 2004; 53: 2483-86.
43. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, Heid IM, Pfeufer A, Illig T, Wichmann HE, Meitinger T, Hunter D, Hu FB, Colditz G, Hinney A, Hebebrand J, Koberwitz K, Zhu X, Cooper R, Ardlie K, Lyon H, Hirschhorn JN, Laird NM, Lenburg ME, Lange C, Christman MF. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 2006; 312: 279-83.
44. Hall DH, Rahman T, Avery PJ, Keavney B. INSIG-2 promoter polymorphism and obesity related phenotypes: association study in 1428 members of 248 families. *BMC Med Genet* 2006; 7: 83.
45. Dina C, Meyre D, Samson C, Tichet J, Marre M, Jouret B, Charles MA, Balkau B, Froguel P. Comment on "A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity". *Science* 2007; 315: 187b.
46. 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: 187c.
47. Rosskopf D, Bornhorst A, Rimmbach C, Schwahn C, Kayser A, Kruger A, Tessmann G, Geissler I, Kroemer HK, Volzke H. Comment on "A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity". *Science* 2007; 315: 187d.
48. Gong Y, Lee JN, Brown MS, Goldstein JL, Ye J. Juxtamembranous aspartic acid in Insig-1 and Insig-2 is required for cholesterol homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6154-59.

49. Horsthemke B, Buiting K. Imprinting defects on human chromosome 15. *Cytogenet Genome Res* 2006; 113: 292-99.
50. Dong C, Li WD, Geller F, Lei L, Li D, Gorlova OY, Hebebrand J, Amos CI, Nicholls RD, Price RA. Possible genomic imprinting of three human obesity-related genetic loci. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 427-37.
51. Comuzzie AG, Hixson JE, Almasy L, Mitchell BD, Mahaney MC, Dyer TD, Stern MP, MacCluer JW, Blangero J. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2. *Nat Genet* 1997; 15: 273-76.
52. Hsueh WC, Cole SA, Shuldiner AR, Beamer BA, Blangero J, Hixson JE, MacCluer JW, Mitchell BD. Interactions between variants in the beta3-adrenergic receptor and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 genes and obesity. *Diabetes Care* 2001; 24: 672-7.
53. Martin U, Cianflone K, Zakarian R, Nagrani G, Almasy L, Rainwater DL, Cole S, Hixson JE, MacCluer JW, Blangero J, Comuzzie AG. Bivariate linkage between acylation-stimulating protein and BMI and high-density lipoproteins. *Obes Res* 2004; 12: 669-78.
54. Arya R, Duggirala R, Jenkinson CP, Almasy L, Blangero J, O'Connell P, Stern MP. Evidence of a novel quantitative-trait locus for obesity on chromosome 4p in Mexican-Americans. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 272-82.
55. Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Ortiz-López G, Rodríguez-Cruz M, Villarreal-Molina MT, Coral-Vázquez R, Huertas-Vázquez A, Hernández-Caballero A, López-Alarcón M, Brito-Zurita OR, Domínguez-Banda A, Martínez-Sánchez LA, Canto-de Cetina T, Vilchis-Dorantes G, Rosas-Vargas H, Granados-Silvestre MA, Medeiros-Domingo A, Menjivar M, Tusié-Luna MT. Association of PPAR γ 2 Pro12Ala Variant with Larger Body Mass Index in Mestizo and Amerindian Populations of México. *Hum Biol* 2007; 79: 111-119.
56. Villalobos-Comparan M, Aguilar-Salinas CA, Villarreal-Molina MT, Rodríguez-Cruz M, Flores-Dorantes MT, Jacobo-Albavera L, Huertas-Vázquez A, García-Ulloa C, Robles L, García-García E, Gómez-Pérez F, Yescas-Gómez P, Romero-Hidalgo S, Tusie-Luna MT, Canizales-Quinteros S. INSIG-2 polymorphism is associated with lower BMI and cholesterol/Apo B plasma levels in the Mexican population. *Int J Obes* (Enviado, 2007).
57. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, Riaño D, Villalobos-Comparan M, Coral-Vázquez R, Menjivar M, Yescas-Gómez P, Könisberg-Fainstein M, Romero-Hidalgo S, Tusie-Luna MT, Canizales-Quinteros S and The Metabolic Study Group. The ABCA1 R230C Variant Affects HDL-cholesterol Levels and Body Mass Index in the Mexican Population: Association with Obesity and Obesity-Related Comorbidities. *Diabetes* 2007; 56: 1881-1887.