



Introducción al test

El peso de una persona es el resultado de muchos factores, entre ellos, el medio ambiente, los antecedentes familiares, la genética, la forma en que el metabolismo transforma los alimentos y el oxígeno en energía, etc. Padecer sobrepeso u obesidad le expone a usted a un mayor riesgo de problemas de salud.

El test ObesChip® identifica variantes genéticas relacionadas con su predisposición a la obesidad y puede aportar información de gran valor al profesional sanitario para tomar las medidas preventivas y/o terapéuticas más adecuadas a su situación particular.

La información aportada por este test se dispone en diversos apartados:

Predisposición genética a la obesidad simple (basados en estudios de GWAS), a partir del estudio de 8 SNPs, localizados en los genes MC4R y FTO.

Equilibrio energético, donde se estudian la absorción, transporte, almacenamiento y metabolismo de los ácidos grasos (basados en estudios de genes candidatos), a partir del análisis de 12 SNPs en los genes candidatos FABP2, FADS, APOA5, LPL, PPAR y ADIPOQ.

La regulación del apetito, saciedad e ingesta emocional (basados en estudios de genes candidatos), a partir del análisis de 7 SNPs ubicados en los genes MC4R, FTO, DRD2 y OPRM1.

Pérdida de peso en respuesta al ejercicio (basados en estudios de genes candidatos), estudiando 3 SNPs en los genes ADRB2 y ADRB3.

El ObesChip® permite personalizar las pautas dietéticas y recomendaciones sobre hábitos de vida con mayor probabilidad de éxito, ya que se podrá hacer especial atención en intentar contrarrestar aquellos aspectos en los que la genética no nos sea tan favorable.

Metodología

El test nutrigenético ObesChip® se realiza a partir del ADN de una muestra de mucosa bucal o sangre periférica. El estudio de las variantes genéticas se realiza mediante el uso de un biochip de ADN diseñado a medida para la detección quimioluminiscente de cada una de ellas empleando tecnología TaqMan®. La tecnología TaqMan® para ensayos de genotipado está ampliamente probada y extendido su uso en entornos tanto de investigación como clínicos. En total, se estudian un total de 30 polimorfismos de nucleótido único de los 12 genes relacionados con la predisposición al sobrepeso y la obesidad descritos en el apartado anterior.

La validación técnica del ensayo, a partir de muestras de ADN procedente de saliva y sangre periférica, ha permitido determinar los siguientes parámetros, con sus valores respectivos: **sensibilidad**: 98.1 %, **especificidad**: 99.1 %, **valor predictivo positivo**: 97.1 % y **valor predictivo negativo**: 99.6 %.

Interpretación

Debe usted ser consciente que este test refleja información del estado actual de los conocimientos científicos (especialmente en el área de la genética) y que estos, como parte del principio básico de la biología, evolucionan. Por ello, no debe dejar de prestar atención a los nuevos avances científicos y médicos.

Este test se basa en dos tipos de estudios:

a) **Estudios de asociación de genomas completos** (GWAS; en el apartado 1)

El **riesgo** se determina de **forma cuantitativa** sobre la base del conocimiento de estudios GWAS. Estos estudios se realizan en base a estudios de casos/control sobre cientos de miles de personas para obtener un valor probabilístico muy alto.



Figura 1: El valor 1.94 de riesgo relativo (RR) significa que la persona que se ha realizado el test tiene 1.94 veces más riesgo (i.e. casi el doble) de sufrir sobrepeso u obesidad que el riesgo promedio de la población de origen caucásico (cuyo riesgo relativo sería 1.0).

b) **Estudios de genes candidatos** (en los apartados 2, 3 y 4)

El resultado del test en estos apartados se determina de **forma cualitativa**. Los genes candidatos seleccionados están ampliamente caracterizados, tanto en humanos como en muchas otras especies animales. Se ha demostrado que estos genes contribuyen de forma decisiva en el carácter sobrepeso y obesidad.

El test determina tres categorías de riesgo en base a la contribución de la genética sobre el carácter:

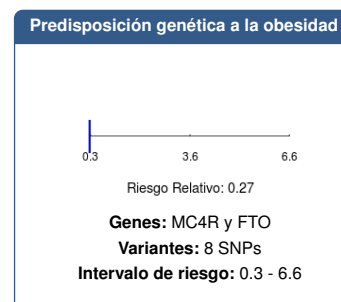


Es fundamental que este test le sea proporcionado a través de un profesional sanitario para proveerle de la información necesaria para mejorar su salud. No se debe interpretar la información de este test sin que el profesional sanitario lo considere.

1. Predisposición genética a la obesidad simple

1.1. La obesidad y los genes MC4R y FTO

Numerosos estudios científicos de asociación de genomas completos (GWAS) han permitido identificar varios genes responsables del riesgo de sobrepeso y obesidad. De entre ellos, los genes **MC4R** (Receptor 4 de la melanocortina) y **FTO** (del inglés, Fat Mass and Obesity) están implicados en la regulación del peso corporal y la ingesta de energía. El análisis de los datos genéticos en más de 100.000 adultos europeos llegó a la conclusión que determinados alelos de estos genes se correlacionan con un aumento del índice de masa corporal y un riesgo de padecer sobrepeso, además de otras complicaciones [3, 22, 12, 15, 25].



Estas variantes genéticas y los resultados obtenidos del análisis de la muestra se recogen en la siguiente tabla:

Cuadro 1

Locus	Crom	SNP	Genotipo Normal	Genotipo Paciente	Frecuencia Genotipo	Riesgo Relativo
FTO	16	rs1421085	TT	TT	0.274	0.688
FTO	16	rs7185735	AA	AA	0.233	0.767
FTO	16	rs8043757	AA	AA	0.217	0.824
FTO	16	rs1558902	TT	TT	0.234	0.886
MC4R	18	rs17782313	TT	TT	0.492	0.889
MC4R	18	rs11152213	AA	AA	0.483	0.901
MC4R	18	rs538656	CC	CC	0.483	0.921
MC4R	18	rs10871777	AA	AA	0.496	0.949

Resultado: el estudio revela que esta persona presenta una combinación de genotipos que resultan en un riesgo de obesidad de **0.27** con respecto al riesgo de la población de origen caucásico, que se mueve entre 0.3 y 6.6.

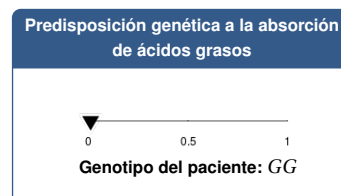
2. Equilibrio energético

2.1. Absorción y síntesis de ácidos grasos

2.1.1. Ácidos grasos totales y el gen FABP2 (rs1799883)

Resultado: La muestra analizada presenta un genotipo (Ala/Ala). Este genotipo está asociado a tasas de absorción de ácidos grasos normal, por tanto, un riesgo estándar de sufrir sobrepeso u obesidad en relación con este gen.

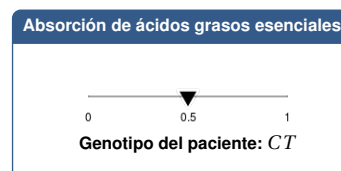
Recomendación: Los estudios clínicos indican que las personas con este genotipo deben mantener una dieta equilibrada en grasas saturadas e insaturadas, así como en hidratos de carbono.



2.1.2. Síntesis de ácidos grasos poliinsaturados y el gen FADS1 (rs174547)

Resultado: La muestra analizada presenta un genotipo CT, asociado a un menor procesamiento de los ácidos grasos poliinsaturados considerados esenciales (omega 3 y omega 6) y, por tanto, a niveles inferiores de EPA y ARA en sangre.

Recomendación: Es necesario incrementar los niveles de ácidos grasos poliinsaturados en su dieta. Se pueden obtener especialmente de pescados marinos, entre ellos los azules, y vegetales, como maíz, soja, girasol, calabaza, nueces, etc.

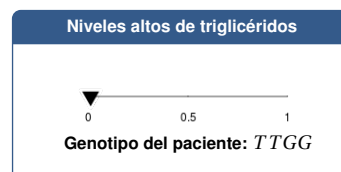


2.2. Transporte de los ácidos grasos

2.2.1. El transporte lipídico y el gen APOA5 (haplotipos APOA5*2 y APOA5*3)

Resultado: La muestra analizada presenta un haplotipo APOA5*1 / APOA5*1. Este haplotipo se asocia a niveles normales de triglicéridos en sangre.

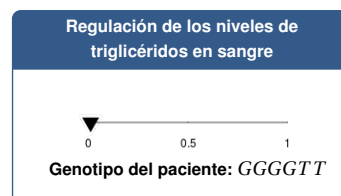
Recomendación: A pesar de que el paciente no presenta variantes de riesgo asociadas a niveles incrementados de triglicéridos en sangre es conveniente mantener una dieta rica equilibrada rica en omega 3 y 6, con el fin de prevenir riesgos cardiovasculares.



2.2.2. El transporte de grasas y el gen LPL (rs328, rs320 y rs285)

Resultado: La muestra analizada presenta un genotipo asociado a un efecto protector con menores niveles de triglicéridos y mayores de HDL en sangre.

Recomendación: A pesar del efecto protector, el paciente debe seguir procurando que los niveles de triglicéridos en sangre se mantengan ajustados, siguiendo una dieta equilibrada y un ejercicio físico diario.

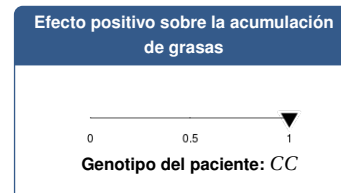


2.3. Almacenamiento

2.3.1. La dieta y los genes PPAR (rs1801282)

Resultado: La muestra analizada presenta un genotipo Pro/Pro sin efecto protector alguno y, por tanto, con tendencia al acúmulo de grasas con dietas no excesivamente calóricas.

Recomendación: El paciente debe prestar especial atención en reducir las dietas calóricas y/o enriquecidas en ácidos grasos, ya que tiene cierta tendencia al acúmulo de energía a nivel de los adipocitos.

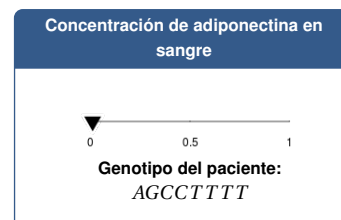


2.4. Metabolismo

2.4.1. Metabolismo de los ácidos grasos y el gen ADIPOQ (rs17300539, rs266729, rs2241766, rs1501299)

Resultado: La muestra analizada presenta un genotipo relacionado con niveles incrementados de adiponectina en sangre y, en consecuencia, tiene un menor riesgo de obesidad asociada y de diabetes tipo 2.

Recomendación: A pesar de los resultados, el paciente debe mantener una dieta equilibrada y llevar unos hábitos de vida saludables, así como realizar, en lo posible, ejercicio físico diario.

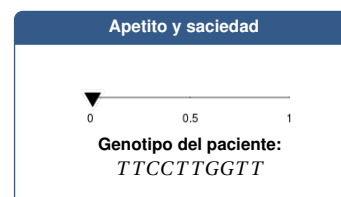


3. INPUT: regulación del apetito, saciedad e ingesta emocional

3.1. Regulación del apetito y la saciedad y los genes MC4R y FTO (rs17782313, rs1121980, rs9939609, rs2229616, rs52820871)

Resultado: La muestra analizada presenta un genotipo asociado con una regulación del apetito y la saciedad favorecida y, por tanto, tiene un menor riesgo de sobrepeso.

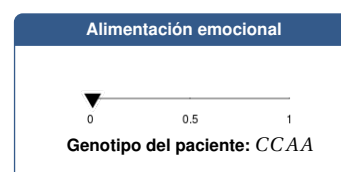
Recomendación: A pesar de ello, se recomienda prestar atención a una ingesta moderada, con dietas poco calóricas y una actividad física diaria adecuada.



3.2. Ingesta emocional y los genes DRD2 y OPRM1 (rs1800497, rs1799971)

Resultado: La muestra analizada presenta un genotipo asociado con una menor predisposición a una ingesta emocional, lo que implica un menor riesgo de sobrepeso y obesidad.

Recomendación: Mantenga este atributo y siga llevando un hábito regular en sus periodos de desayuno, merienda y cena.

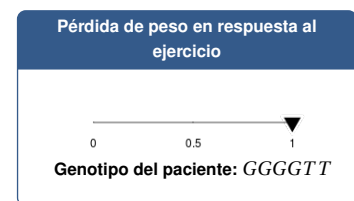


4. OUTPUT: pérdida de peso en respuesta a ejercicio

4.1. Regulación de la lipólisis y la termogénesis y los genes ADRB2 y ADRB3 (rs1042713, rs1042714 y rs4994)

Resultado: La muestra analizada presenta un genotipo asociado a una menor predisposición a la pérdida de peso como consecuencia del ejercicio, por lo que debe controlar de forma considerable la ingesta.

Recomendación: *Un programa de ejercicio físico de acuerdo con sus características individuales: edad, género, fisiología, etc., en manos de un profesional, puede ayudarle de forma considerable a mantener su salud, aunque puede resultarle más difícil perder peso, por lo que debe controlar de forma especial su ingesta calórica.*

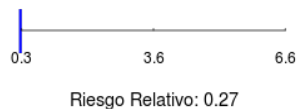


Resumen de los resultados

1. Predisposición genética a la obesidad.

Cálculo del riesgo en base a los datos de estudios de asociación, a partir de la información aportada por 8 SNPs.

Genes MC4R y FTO

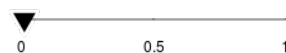


2. Equilibrio energético.

Genes relacionados con la absorción, el transporte, almacenamiento y metabolismo de los ácidos grasos · 12 SNPs

2.1. Absorción

Ácidos grasos totales y gen FABP2

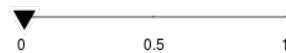


Ácidos grasos poliinsaturados y gen FADS

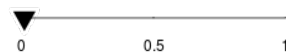


2.2. Transporte: genes relacionados con niveles altos de triglicéridos en sangre

gen APOA5

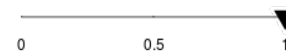


gen LPL



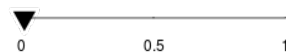
2.3. Almacenamiento de ácidos grasos

La dieta y los genes PPAR



2.4. Metabolismo

El gen ADIPOQ y la síntesis de la hormona adiponectina

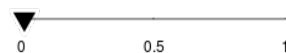


3. INPUT: regulación del apetito, saciedad e ingesta emocional

Genes implicados en la regulación del apetito, la saciedad y la ingesta emocional · 7 SNPs.

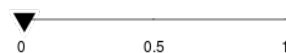
3.1. Regulación del control hipotalámico del apetito

Genes MC4R y FTO



3.2. Ingesta emocional

Genes DRD2 y OPRM1

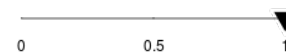


4. OUTPUT: Pérdida de peso en respuesta al ejercicio.

Genes implicados en el metabolismo de las grasas en respuesta al ejercicio · 3 SNPs.

4.1. Regulación de la lipólisis y la termogénesis

Genes ADRB2 y ADRB3



Información adicional sobre los genes analizados

Gen FABP2 y absorción de los ácidos grasos. La absorción de los lípidos o grasas se produce principalmente en el intestino delgado. La proteína de unión de ácidos grasos intestinal 2 (FABP2) participa en la absorción de grasas a nivel de este órgano. Esta proteína es sintetizada a partir del gen *FABP2*, que se expresa solamente en células del epitelio absorptivo columnar simple del intestino delgado, donde transporta los ácidos grasos desde la membrana plasmática luminal hasta el retículo endoplásmico rugoso. Una vez allí, los ácidos grasos son procesados para formar triglicéridos y quilomicrones para ser transportados posteriormente por el plasma. Diversos estudios científicos revelan que determinadas variantes en el gen *FABP2* están asociadas a una mayor tasa de absorción de ácidos grasos y, por tanto, a un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad [25, 14, 13].

El gen FADS1 y la absorción de ácidos grasos poliinsaturados. Los ácidos grasos poliinsaturados son un tipo de moléculas que deben ser ingeridas en la dieta ya que no son sintetizados en cantidad suficiente por nuestro organismo. Por ello, reciben el nombre de esenciales. Están implicados no sólo en la maduración y el crecimiento cerebral y retiniano del niño, sino que intervienen en procesos de inflamación, coagulación, presión arterial, órganos reproductivos y metabolismo de las grasas, disminuyendo el colesterol total. Dentro de este grupo encontramos el ácido linoléico ($\omega 3$) y el linolénico ($\omega 6$) que son esenciales para el ser humano. Diversos artículos científicos han descrito una fuente de asociación entre determinada variante en el gen de la desaturasa 1 de ácidos grasos (*FADS1*, o Δ -5 desaturasa) y los niveles sanguíneos disminuidos de los ácidos grasos omega 3 y 6 [10].

El gen APOA5 y el transporte lipídico. Las apolipoproteínas son unos componentes fundamentales de las lipoproteínas que actúan como vehículos de transporte de la grasa y el colesterol en el torrente sanguíneo. Las apolipoproteínas son un componente de las fracciones de lipoproteínas, incluyendo las VLDL, HDL y los quilomicrones. El gen *APOA5* es uno de los factores genéticos clave en la regulación de los niveles de triglicéridos en sangre y, por lo tanto, un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular. Algunas variantes del gen *APOA5* dispuestas en los haplotipos *APOA5*2* y *APOA5*3* hacen a sus portadores más susceptibles a tener niveles altos de triglicéridos en sangre, un factor de riesgo muy relevante en la enfermedad cardiovascular [2, 6].

El gen LPL y el transporte de grasas por el organismo. La lipoproteína lipasa (LPL) es una enzima que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad que viajan por la sangre, y los descomponen en ácidos grasos libres y glicerol, llevándolos a músculo y tejido adiposo. El gen *LPL* es uno de los genes clave en la regulación de los niveles de triglicéridos en la sangre. Los triglicéridos no pueden cruzar las membranas celulares, de modo que, para llegar a las células diana tienen que ser 'envasados' en complejos especializados llamados lipoproteínas, que viajan por la sangre. Una vez que se alcanzan los tejidos diana, estas lipoproteínas son hidrolizadas por la LPL, localizada en la superficie de los vasos sanguíneos, que permite de los ácidos grasos queden libres y puedan ser absorbidos por las células diana. Determinadas variantes del gen *LPL* (rs328, rs320 y rs285) incrementan la actividad de la LPL y se asocian con menores niveles de triglicéridos y mayores de HDL en la sangre, lo que les confiere un efecto protector [18, 20].

Los genes PPAR y la dieta. La mayoría del exceso energético se almacena en forma de grasas en el tejido adiposo. El receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPARG) se expresa abundantemente en estas células grasas y desempeña un papel clave en la formación de adipocitos y es crucial para el metabolismo de los lípidos. El gen *PPARG* es el responsable de la síntesis de la proteína PPAR γ y es uno de los genes clave en el almacenamiento de energía. En presencia de exceso de energía, PPAR γ inicia su almacenamiento mediante la potenciación de la síntesis de grasa. Determinadas variantes genéticas en el gen *PPARG* se relacionan con una menor predisposición a la ganancia de peso, sin embargo, este efecto protector se pierde cuando los individuos ingieren dietas ricas en ácidos grasos [8, 17].

El gen ADIPOQ y el metabolismo de los ácidos grasos. Uno de los genes que contribuye de manera significativa al metabolismo de los ácidos grasos es el gen ADIPOQ. Este gen codifica la hormona **adiponectina**. Esta hormona se sintetiza casi exclusivamente en los adipocitos y viaja por la sangre hasta llegar a las células del músculo y del hígado, donde es responsable de la utilización de la glucosa, la reducción de la grasa y la mejora en la sensibilidad a la insulina. En general, una concentración baja de adiponectina en sangre se correlaciona con un mayor índice de masa corporal (IMC) y resistencia a la insulina, lo que aumenta el riesgo de diabetes mellitus del adulto (tipo 2). Las personas portadoras de determinadas variantes en el gen ADIPOQ tienen niveles disminuidos de adiponectina en sangre y, por lo tanto, un mayor riesgo de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 [5, 16, 24].

Los genes MC4R y FTO y la regulación del apetito y la saciedad. El apetito se puede describir como el deseo de ingerir alimentos, sentido como hambre; y la saciedad como la sensación de sentirse lleno después de comer. Existen personas que no sienten tales sensaciones y tienen tendencia a comer más. Para esas personas, la restricción de calorías a través del control de la ingesta y la elección de alimentos inteligentes son las mejores estrategias para perder peso. Diversos estudios revelan que determinadas variantes en los genes MC4R y FTO están asociadas a una mayor o menor capacidad de saciar el apetito. Un estudio de 38.759 europeos describe que las personas que presentan dos copias de una variante en el gen FTO son 1.67 veces más propensas a padecer obesidad (un 70% más de riesgo) que aquellas que no son portadoras de dichas variantes[1, 23, 11, 9].

Los genes DRD2 y OPRM1 y la ingesta emocional. Algunas personas comen más de lo habitual cuando están aburridos, enojados, estresados, sufren depresión, ansiedad o tristeza, aún en vez de hambre. Al comer de forma emocional, buscamos inconscientemente la comodidad o el placer de la comida. Con el tiempo, comer en exceso conducirá a un aumento de peso y puede causar sobrepeso u obesidad. El gen DRD2 es un gen clave en los circuitos neuronales de la dopamina, que provoca en la persona sensación de placer. Por otro lado, el gen OPRM1 es un gen clave en los circuitos neuronales opioides, que conducen a la producción de dopamina y que determinan el nivel de placer. Una actividad desequilibrada en estos dos circuitos neuronales conduce, a menudo, a comer emocionalmente. Los genes DRD2 y OPRM1 funcionan en el sistema de recompensa del cerebro. Las variaciones en estos genes están asociadas a la ingesta emocional y, en consecuencia, al aumento de peso. Alrededor del 11% de las personas de origen caucasoide y el 14% de personas de origen asiático son portadores de una combinación de estos dos genes que aumentan el riesgo a sufrir obesidad [7, 4].

Los genes ADRB2 y ADRB3 y la regulación de la lipólisis y la termogénesis. El ejercicio es la única manera de consumir más energía de la que se ingiere mediante la dieta. La combinación de ejercicio con dietas bajas en calorías constituye la mejor manera de reducir peso. La medida en que se queman calorías viene determinada por la clase de ejercicio, su intensidad y tiempo durante el que se realizan. Los receptores adrenérgicos $\beta 2$ (ADRB2) y $\beta 3$ (ADRB3) son genes de la obesidad, que desempeñan un papel clave en la regulación del balance energético mediante el aumento de la lipólisis y la termogénesis, dos procesos que involucran la descomposición de grasas almacenadas por el cuerpo. Distintos estudios científicos han demostrado que determinadas variantes genéticas en los genes ADRB2 y ADRB3 se asocian a personas con una mayor predisposición a la pérdida de peso en respuesta al ejercicio [19, 21].

Glosario de términos

ADN. El ADN o ácido desoxiribonucleico es un biomolécula, presente en el núcleo de las células de todo organismo vivo, y contiene la información necesaria para el desarrollo y la reproducción de los seres vivos.

Nucleótido. Es el nombre que recibe cada una de las unidades que componen la molécula de ADN. Las moléculas de ADN se componen de 4 unidades distintas, que se representan con una A (Adenina), C (Citosina), G (Guanina) y T (Timina).

Proteína. Una molécula compuesta por una o más cadenas de aminoácidos. La secuencia específica de esta cadena de aminoácidos depende de la secuencia de nucleótidos del ADN. Las proteínas son moléculas encargadas de una amplia gama de actividades vitales en la célula.

Gen. El gen es la unidad física y funcional de la herencia, que se transmite de padres a hijos. Los genes están compuestos por secuencias concretas de nucleótidos y la mayoría de ellos contienen la información necesaria para elaborar una proteína específica.

Polimorfismo genético. Es una variación o cambio en la secuencia del ADN existente entre los individuos de una población.

Alelo. Es cada una de las variantes posibles que puede tener una secuencia de ADN, debido a cambios o polimorfismos existentes entre los individuos de una población.

Genotipo. Es la información genética que presenta un individuo.

Marcador genético. Cualquier secuencia de ADN, ya sea un gen o no, que puede servir para caracterizar a un individuo en una población.

Heterocigoto. Individuo cuyo genotipo para un gen o marcador genético se caracteriza porque sus dos alelos son diferentes.

Homocigoto. Individuo cuyo genotipo para un gen o marcador genético se caracteriza porque sus dos alelos son iguales.

Locus/Loci (singular y plural). Lugar que ocupa un gen o un marcador en un cromosoma.

SNP. Un SNP es una variación en la secuencia de ADN que afecta a un solo nucleótido (del inglés: Single Nucleotide Polymorphism), es decir, una sola letra del código genético. Los SNP's constituyen hasta el 90 % de todas las variaciones genéticas humanas. Estas variaciones en la secuencia del ADN pueden afectar a la respuesta de los individuos a enfermedades, bacterias, virus, productos químicos, fármacos. etc.

Fenotipo. Es el conjunto de rasgos o características observables de un organismo. Por ejemplo, el color del cabello, el peso o la presencia o ausencia de una enfermedad. El fenotipo es siempre algo que podemos observar. Se puede observar en la clínica, en el laboratorio o en las interacciones sociales. Un fenotipo no es la constitución genética de un organismo. Es de algún modo la expresión o el resultado de la constitución genética de ese organismo y está determinado por los genes y por el ambiente en que la persona crece y se desarrolla.

PMID. Son las siglas de Pubmed Identity y corresponden a un código asignado a un artículo científico publicado.

Referencias

- [1] A. Acosta, M. Camilleri, A. Shin, P. Carlson, and et al. Association of melanocortin 4 receptor gene variation with satiation and gastric emptying in overweight and obese adults. *Genes Nutr*, 9(2):384, Mar 2014.
- [2] M.-J. Ariza, M.-A. Sánchez-Chaparro, F.-J. Barón, A.-M. Hornos, and et al. Additive effects of lpl, apoa5 and apoe variant combinations on triglyceride levels and hypertriglyceridemia: results of the icaria genetic sub-study. *BMC Med Genet*, 11:66, 2010.
- [3] S. I. Berndt, S. Gustafsson, R. Mägi, and A. e. a. Ganna. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nat Genet*, 45(5):501–512, May 2013.
- [4] C. L. Carpenter, A. M. Wong, Z. Li, E. P. Noble, and D. Heber. Association of dopamine d2 receptor and leptin receptor genes with clinically severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 21(9):E467–E473, Sep 2013.
- [5] B. D. Chiodini, C. Specchia, F. Gori, S. Barlera, and et al. Adiponectin gene polymorphisms and their effect on the risk of myocardial infarction and type 2 diabetes: an association study in an italian population. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 4(4):223–230, Aug 2010.
- [6] D. Corella, C.-Q. Lai, S. Demissie, L. A. Cupples, and et al. Apoa5 gene variation modulates the effects of dietary fat intake on body mass index and obesity risk in the framingham heart study. *J Mol Med (Berl)*, 85(2):119–128, Feb 2007.
- [7] C. A. Davis, R. D. Levitan, C. Reid, J. C. Carter, and et al. Dopamine for 'wanting' and opioids for 'liking': a comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity (Silver Spring)*, 17(6):1220–1225, Jun 2009.
- [8] S. S. Deeb, L. Fajas, M. Nemoto, J. Pihlajamäki, and et al. A pro12ala substitution in ppargamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*, 20(3):284–287, Nov 1998.
- [9] M. den Hoed, M. S. Westerterp-Plantenga, F. G. Bouwman, E. C. M. Mariman, and K. R. Westerterp. Postprandial responses in hunger and satiety are associated with the rs9939609 single nucleotide polymorphism in fto. *Am J Clin Nutr*, 90(5):1426–1432, Nov 2009.
- [10] C. Glaser, J. Heinrich, and B. Koletzko. Role of fads1 and fads2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism. *Metabolism*, 59(7):993–999, Jul 2010.
- [11] R. Hardy, A. K. Wills, A. Wong, C. E. Elks, and et al. Life course variations in the associations between fto and mc4r gene variants and body size. *Hum Mol Genet*, 19(3):545–552, Feb 2010.
- [12] T. Kunej, D. Jevsinek Skok, M. Zorc, A. Ogrinc, and et al. Obesity gene atlas in mammals. *J Genomics*, 1:45–55, 2013.
- [13] R. N. Lemaitre, T. Tanaka, W. Tang, A. Manichaikul, and et al. Genetic loci associated with plasma phospholipid n-3 fatty acids: a meta-analysis of genome-wide association studies from the charge consortium. *PLoS Genet*, 7(7):e1002193, Jul 2011.
- [14] E. Levy, D. Ménard, E. Delvin, S. Stan, and et al. The polymorphism at codon 54 of the fabp2 gene increases fat absorption in human intestinal explants. *J Biol Chem*, 276(43):39679–39684, Oct 2001.
- [15] R. J. F. Loos, C. M. Lindgren, S. Li, E. Wheeler, and et al. Common variants near mc4r are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*, 40(6):768–775, Jun 2008.

- [16] K. J. Mather, C. A. Christophi, K. A. Jablonski, W. C. Knowler, and et al. Common variants in genes encoding adiponectin (adipoq) and its receptors (adipor1/2), adiponectin concentrations, and diabetes incidence in the diabetes prevention program. *Diabet Med*, 29(12):1579–1588, Dec 2012.
- [17] A. Memisoglu, F. B. Hu, S. E. Hankinson, J. E. Manson, and et al. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet*, 12(22):2923–2929, Nov 2003.
- [18] J. Rip, M. C. Nierman, C. J. Ross, J. W. Jukema, and et al. Lipoprotein lipase s447x: a naturally occurring gain-of-function mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26(6):1236–1245, Jun 2006.
- [19] J. R. Ruiz, E. Larrarte, J. Margareto, R. Ares, and I. Labayen. Role of 2-adrenergic receptor polymorphisms on body weight and body composition response to energy restriction in obese women: preliminary results. *Obesity (Silver Spring)*, 19(1):212–215, Jan 2011.
- [20] G. S. Sagoo, I. Tatt, G. Salanti, A. S. Butterworth, and et al. Seven lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid fractions, and coronary disease: a huge association review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 168(11):1233–1246, Dec 2008.
- [21] C. Santiago, J. R. Ruiz, A. Buxens, M. Artieda, and et al. Trp64arg polymorphism in adrb3 gene is associated with elite endurance performance. *Br J Sports Med*, 45(2):147–149, Feb 2011.
- [22] K. Wang, W.-D. Li, C. K. Zhang, Z. Wang, and et al. A genome-wide association study on obesity and obesity-related traits. *PLoS One*, 6(4):e18939, 2011.
- [23] J. Wardle, S. Carnell, C. M. A. Haworth, I. S. Farooqi, S. O'Rahilly, and R. Plomin. Obesity associated genetic variation in fto is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(9):3640–3643, Sep 2008.
- [24] D. Warodomwicht, J. Shen, D. K. Arnett, and J. M. Ordovas. Adipoq polymorphisms, monounsaturated fatty acids, and obesity risk: the goldn study. *Obesity (Silver Spring)*, 17(3):510–517, Mar 2009.
- [25] E. P. Weiss, J. Brandauer, O. Kulaputana, I. A. Ghiu, and et al. Fabp2 ala54thr genotype is associated with glucoregulatory function and lipid oxidation after a high-fat meal in sedentary nondiabetic men and women. *Am J Clin Nutr*, 85(1):102–108, Jan 2007.