

Yağ Dokularında FTO Gen Ekspresyonunun İlaç ve Hastalıklar ile İlişkisi

Belgin SÜSLEYİCİ-DUMAN^a, A. Kağan ZENGİN^b, Figen Esin KAYHAN^a, Meliha KOLDEMİR^a, Penbe ÇAĞATAY^c,
H. Eren TAŞKIN^b, Mustafa TAŞKIN^b

^a Marmara Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, İstanbul

^b İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

^c İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişim Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: FTO geninin farklı yağ dokularındaki ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi, obezite ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlarla etkileşimini ve tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, obezite ile etkileşimini belirlemek bu çalışmanın amacıdır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında morbid obezite nedeniyle laparoskopik ameliyat edilen (ASGB) 9 hasta ve bir batin hastalığı nedeniyle laparoskopi ameliyatı olan 5 obez hasta çalışmaya dahil edildi. Morbid obez (BKİ ≥ 40) ve obez (BKİ ≥ 25) hastaların eşli karın içi ve cilt altı yağ dokularında FTO gen ekspresyonu kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (kPZR) yöntemi ile saptandı. Endojen kontrol geni olarak beta- glukorinidaz (GUSB) proteinini kodlayan gen bölgesi kullanıldı.

Bulgular: Morbid obez grubun 5'i kadın, 4'ü erkek; obez grubun 2'si kadın, 3'ü erkek idi. Morbid obez hastalardan 5'i (55.5%) tip 2 diyabetik, 3'ü (33.3%) hipertansiyonlu, 3'ü (33.3%) dislipidemik ve 5'i (55.5%) metabolik sendromluydu. Karın içi ve cilt altı yağ dokularındaki FTO gen ekspresyonu hem morbid obez hem de obez gruplarda istatistiksel farklılık göstermedi. Ancak FTO gen ekspresyonu obez hastaların hem karın içi hem de cilt altı yağlarında, morbid obezlere kıyasla yüksek düzeyde bulundu. Hastalara uygulanan ilaç tedavilerinden hiç biri karın içi ve cilt altı yağ dokularındaki FTO gen ekspresyonunu etkilemedi. Anti-diyabetik tedavide kullanılan ilaçlar ile anti-hipertansif tedavideki ilaçların arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

*Yağ doku ve obezite ile ilişkili proteini (FTO enzimi) kodlayan ve 16. kromozomda yer alan gen.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Belgin Süsleyici Duman
Marmara Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı
e-posta: belgin.susleyici@marmara.edu.tr
Tel: +90 216 346 45 53
Faks: +90 216 347 87 83

Sonuç: Obez hastalardaki FTO gen ekspresyonunun hem karın içinde hem de cilt altı yağlarında morbid obez hastalara göre çok yüksek bulunması, FTO'nun morbid obezitede fonksiyon göstermediğini ancak obezitede rol alan genlerden olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Laparoskopi, karın içi yağ dokusu, cilt altı yağ dokusu, FTO geni, obezite

Abstract

The Relation of FTO Gene Expression With Drug and Disease in Fat Tissues

Objective: Main aims of this study were to detect FTO gene expression levels in different fat tissues, its interaction with drugs used in treatment of obesity and related disease, and to detect the interaction with type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia and obesity.

Materials and Methods: 9 patients who underwent laparoscopic surgery due to morbid obesity and 5 obese patients who underwent laparoscopic surgery due to any abdominal disease in Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty General Surgery Department were included in this study. FTO gene expressions were determined by quantitative polymerase chain reaction (qPCR) in morbid obese (BMI ≥ 40) and obese (BMI ≥ 25) patients paired omental and subcutaneous fat tissues. Beta-glucuronidase (GUSB) was used as endogenous control gene.

Results: Morbid obese and obese groups were composed of 5 women, 4 men and 2 women, 3 men respectively. 5 (55.5%) of the morbid obese patients were type 2 diabetic, 3 (33.3%) were hypertensive, 3 (33.3%) were dyslipidemic and 5 (55.5%) with metabolic syndrome. The omental and subcutaneous fat FTO gene expressions were not statistically different among morbid obese and obese groups. Whereas, FTO gene expressions were found to be higher in obese patients omentum and subcutaneous fat tissues in comparison to morbid obese. FTO gene expressions of the morbid obese and obese patients were similar in omentum and subcutaneous fat. None of the drugs used were found to be effective over FTO gene expressions in omentum and subcutaneous fat tissues. Positive correlation has been found between antidiabetic and antihypertensive drugs used by the study group.

Conclusion: The high level of FTO gene expressions observed in obese patients omentum and subcutaneous fat tissues compared to morbid obese ones, suggest that FTO does not function in morbid obesity but may be one of the genes related to obesity.

Key words: Laparoscopy, omental fat, subcutaneous fat, FTO gene, obesity

Giriş

Obezite ve tip 2 diyabet tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artış gösteren, epidemik olarak yayılan, sosyoekonomik problemlere yol açan ve insan sağlığını tehdit

eden hastalıklardır. Obezite ile birlikte ortaya çıkan bu bozukluklar, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, koroner kalp hastalığı gibi obezite ile ilişkili hastalıklara yol açabilmektedir. Obezitede yağ dokusu artışı ile birlikte vü-

cut ağırlığının artmasına bağlı olarak sorunlar oluşur. Yağ dokusu, hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak, sürekli hacim değişikliği gösteren bir dokudur. Yağ dokusu adipokinler olarak bilinen, lokal ve sistemik etkili çeşitli biyoaktif peptidleri sentezler. Sentez edilen ürünlere ek olarak yağ dokusunda, merkezi sinir sisteminde olduğu gibi gelen uyarılara yanıt verilmesini sağlayan reseptörler de bulunmaktadır. Böylelikle yağ dokusunun enerji depolamasının yanı sıra merkezi sinir sistemi de dahil olmak üzere uzak organlarla iletişim sağlayan metabolik işlevi bulunmaktadır. Yağ dokusunun kaybı veya fazlalığı, birbirine zıt metabolik sonuçlar doğurmakta ve bu durum yağ dokusunun önemli endokrin fonksiyonlarının bulunduğunu göstermektedir(1,2). Bu nedenle yağ hücresinin endokrin ve metabolik fonksiyonlarını moleküler düzeyde bilmek, önemli bir toplumsal sorun olan obezitenin gelecekte yaygınlaşmasının önlenmesi ve tedavisinde yardımcı olacaktır.

Beyaz yağ dokusu toplam yağ dokusunun en geniş kısmını oluşturur ve enerji depolanması için kullanılır. Kahverengi yağ dokusunun temel görevi ise vücut ısısının sağlanmasıdır. Beyaz yağ dokusu birçok hücre tipinden meydana gelmiştir ancak içinde en fazla adipositler bulunur. Yağ dokularından cilt altı ve karın içi yağ dokuları hastalıkların dağılımı göz önüne alındığında farkları en iyi tanımlanmış yağ depolarıdır. Karın içi yağ doku miktarının fazlalığı, artmış metabolik sendrom riski ile ilişkilidir. Karın içi yağı, total vücut yağının %10 kadarını oluşturur ve yaşlanmayla bu oran % 20'lere kadar artabilir. Hastalık gelişimi açısından gözlenen bu farklılık, yağ depolarının endokrin fonksiyonlarının farklılığından kaynaklanmaktadır. Karın içi yağ dokusunda-

ki adipositlerden portal sisteme salgılanmakta olan endokrin hormonlar karaciğere ulaşmaktadır. Cilt altı yağ dokusu kaynaklı hormonlar ise sistemik dolaşıma salgılanmaktadır. Karın içi ve cilt altı yağ dokularındaki hücrelerin kendilerine özgü adipokin gen anlatım ve salgılama profilleri özgünlük gösterir(3-6). Bu farklılıkları açıklayacak mekanizmalar henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte, yağ dokusunun basit bir endokrin organ olmadığı, birbirine benzer ancak ayrı endokrin organlar olarak işlev gördüklerini düşündürür.

Obezite geni olarak öngörülen ancak etki mekanizması halen araştırma konusu olan FTO geninin morbid obez ve obez kişilerin karın içi ve cilt altı yağ dokularındaki mRNA anlatımlarının karşılaştırmalı olarak belirlenmesi farklı yağ dokuları arasındaki metabolik işlevleri aydınlayabilecektir. Ayrıca FTO gen anlatım düzeylerinin çalışma grubumuzda yer alan obez kişilere uygulanan farmakolojik farklı tedavilere (antihipertansif, antidiyabetik, antiobezite) yanıt olarak değişimleri bu tip hastaların tedavisine katkıda bulunacaktır.

Gereç ve Yöntem

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında morbid obezite nedeni ile laparoskopi ameliyatı (ASGB) olan 9 hasta ve bir batın hastalığı nedeniyle laparoskopik olarak ameliyat edilen 5 obez hasta çalışmaya alındı. Kanseri, kollajen hastalıkları, endokrinopatiler, sekonder hipertansiyon ve diyabetik mikroanjyopatik komplikasyonlu hastalar çalışma dışında bırakıldı. Morbid obez ve obez çalışma gruplarındaki kişiler yaş ve cinsiyet için eşleştirildi. Obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi Uluslararası Diyabet Federasyonu(7) (IDF) kriterlerine göre İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp

Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında teşhis edilmiştir. Morbid obez hastaların 5'i (55.5%) tip 2 diyabette, 3'ü (33.3%) hipertansiyonlu, 3'ü (30%) dislipidemili ve 5'i (55.5%) metabolik sendromlu idi. Obez hastaların ise hiçbiri tip 2 diyabetli, hipertansiyonlu, dislipidemili ve metabolik sendromlu değildi. Morbid obez hastaların 33.3%'ü antihipertansif, 55.5%'i antidiyabetik ve 30%'u antiobezite ilaçları kullanmakta idi. Çalışma grubuna dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onay belgesi alınarak, çalışma Marmara Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Tüm yağ dokuları laparoskopik operasyon sırasında 1cm³'lük biyopsi şeklinde temin edildikten sonra derhal sıvı nitrojen tankına alınarak 1 gün bekletildikten sonra RNA izole edilinceye kadar -80°C'de muhafaza edildi.

RNA izolasyonu ve qPZR analizi

Total RNA, karın içi ve cilt altı yağ dokularından High Pure RNA Tissue Kit (Roche, Almanya) kullanılarak elde edildi. Total RNA örnekleri DNaz-RNaz içermeyen steril suda çözüldürülerek -80°C'de saklandı. Total RNA'dan Transcriptor HiFi cDNA sentez kiti (Roche, Almanya) ile cDNA sentezi yapıldı. FTO gen anlatımları kantitatif olarak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile (qPZR) Light Cycler 2.0 (Roche Diagnostik, Almanya) cihazında belirlendi. Normal kilolu bir kişinin total RNA'sından elde edilen cDNA'nın x10 dilüsyonları qPZR deneyinde beta-glukorinidaz (GUSB) çoğaltımında standart eğri elde etmek amacıyla kullanıldı. Analiz edilen her bir örnek için en az 3 ayrı deney yapıldı. FTO mRNA'sı, GUSB mRNA düzeylerine göre normalize edildi. FTO genine ait anlatım oranları referans geni olarak kullanılan GUSB ile oranlanarak hesaplandı. Spesifik gen ürünlerinin varlığı erime eğri ana-

lizinde doğrulanmıştır. Kullanılan primer dizileri aşağıdaki gibidir:

FTO için (ileri) 5'- TCT GAC CCC CAA AGA TGA TG -3', (geri) 5'- CTC GGA GAA TTA GTT TAG GAT ATT TCA -3'; GUSB için (ileri) 5'- CGC CCT GCC TAT CTG TAT TC- 3' ve (geri) 5'- TCC CCA CAG GGA GTG TGT AG-3'.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılım programı kullanılarak yapıldı. Değerler ortalama ± standart hata ile ifade edildi. Devamlı değişkenlerin karşılaştırması normal dağılım durumunda student t testi ile, normal olmayan dağılım durumunda ise Mann-Whitney U test ile, kategorik değişkenler için ise ki-kare testi ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman's korelasyon katsayısı ile tanımlandı.

Bulgular

Morbid obez hastaların 5'i kadın, 4'ü erkek; obez hastaların ise 2'si kadın, 3'ü erkek idi. Morbid obez grubunun ortalama yaşı 43.20 ± 3.95, obez grubun ortalama yaşı ise 44.20 ± 4.35 yıl idi. Morbid obez ve obez hastaların ortalama beden kütle indeksi (BKİ) değerleri sırasıyla 47.4 ± 3.1 ve 28.6 ± 1.3 idi. Morbid obez ve obez hastalara ait karın içi ve cilt altı yağ dokularındaki FTO gen anlatımları Tablo 1'de verildi. Karın içi ve cilt altı yağ dokularındaki FTO gen anlatımlarının morbid obez ve obez gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu (Tablo 1). Ancak obez hastaların hem karın içi hem de cilt altı yağ dokularındaki FTO gen anlatımlarının morbid obez hastalardaki FTO gen anlatımlarına kıyasla çok yüksek olduğu izlendi (Tablo 1). Karın içi ve cilt altı FTO gen anlatım oranlarının ilaç kullanımı ile bağlantı-

Tablo 1. Karın içi ve cilt altı yağ dokularındaki FTO gen anlatımları

	Karın içi	Cilt altı
Morbid Obez	3.39 ± 0.69	3.09 ± 0.48
Obez	6.37 ± 2.35	6.36 ± 3.83

Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak ifade edilmiştir.

lı olarak değişkenlik gösterip göstermediği araştırıldı (Tablo 2). FTO gen anlatımlarının ne karın içi ne de cilt altı yağlarda herhangi bir ilaç kullanımına bağlı olarak değişkenlik göstermediği belirlendi. Antidiyabetik ilaç kullanımının ise antihipertansif ilaç etkilerini arttırdığı tespit edildi (rs=0.74, p=0.002) (Tablo2). Çalışma grubunda yer alan hastalarda

bulunan obezite ve ilişkili hastalıklarda farklı yağ dokularındaki FTO gen anlatımlarının herhangi bir farklılık gösterip göstermediği Tablo 3'de ifade edildi. Buna göre FTO geni obezite (cilt altı FTO_{AO} rs=0.28, p=0.42; karın içi FTO_{AO} rs=0.25, p=0.40), tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi veya metabolik sendrom ile korele bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 2. FTO gen anlatımlarının kullanılan ilaçlar ile korelasyonu

	Karın içi FTO _{AO}		Cilt altı FTO _{AO}		Antihipertansif		Antidiyabetik		Antiobezite	
	rs	p	rs	p	rs	p	rs	p	rs	p
Karın içi FTO_{AO}	-	-	0.45	0.224	-0.11	0.711	0.13	0.663	0.05	0.853
Cilt altı FTO_{AO}	0.45	0.224	-	-	-0.48	0.137	-0.40	0.218	-0.22	0.509
Antihipertansif	-0.11	0.711	-0.48	0.137	-	-	0.74	0.002*	0.07	0.789
Antidiyabetik	0.13	0.663	-0.40	0.218	0.74	0.002*	-	-	0.27	0.326
Antiobezite	0.06	0.853	-0.22	0.509	0.07	0.789	0.27	0.326	-	-

Değerler Spearman's korelasyon katsayısı (rs) ve istatistiksel anlamlılık (p) olarak ifade edilmiştir. AO: Anlatım oranı. *p<0.01

Tablo 3. FTO gen anlatımlarının diğer hastalıklar ile korelasyonu

	Karın içi FTO _{AO}		Cilt altı FTO _{AO}		MS		T2DM		HT		DL	
	rs	p	rs	p	rs	p	rs	p	rs	p	rs	p
Karın içi FTO _{AO}	-	-	0.45	0.22	0.13	0.66	0.13	0.66	-0.11	0.77	0.06	0.85
Cilt altı FTO _{AO}	0.45	0.22	-	-	-0.42	0.21	-0.42	0.21	-0.49	0.14	-0.26	0.46
MS	0.13	0.66	-0.42	0.21	-	-	-	-	0.70	0.005*	0.33	0.23
T2DM	0.13	0.66	-0.42	0.21	-	-	-	-	0.70	0.005*	0.33	0.23
HT	-0.11	0.71	-0.49	0.14	0.70	0.005*	0.70	0.005*	-	-	0.15	0.60
DL	0.06	0.85	-0.26	0.46	0.33	0.23	0.33	0.23	0.15	0.60	-	-

MS: Metabolik sendrom. T2DM: Tip 2 diabetes mellitus. HT: Hipertansiyon. DL: Dislipidemi. Değerler Spearman's korelasyon katsayısı (rs) ve istatistiksel anlamlılık (p) olarak ifade edilmiştir. AO: Anlatım oranı. *p<0.01

Tartışma

İnsanlarda FTO geninin farklı yağ dokularındaki mRNA anlatımlarının rolü ve düzenlenim mekanizmaları net bilinmemektedir. İnflamatuar olaylar ile ilişkili genlerin obezite ve tip 2 diyabette farklı olarak çalışmaları(8); karbohidrat, lipid ve metabolik yollarda görev yapan genlerin obezite ve tip 2 diyabet patolojisinde önemli rolleri olduğunu düşündürmektedir. Literatürde yer alan sınırlı sayıda çalışmada insan yağ dokularında FTO'nun mRNA anlatım düzeyleri belirlenmiş ve biyolojik fonksiyonu ile ilgili bilgiler ortaya konmuştur. Terra ve ark.(9) 33 adet morbid obez ve 12 adet kontrol kadının eşli karın içi ve cilt altı yağlarında FTO gen anlatımlarını belirlemişlerdir. Çalışmalarının sonuçlarında obez kadınların cilt altı yağ dokularındaki FTO mRNA anlatımının karın içi yağ dokusuna kıyasla daha düşük olduğunu rapor etmişler, ancak kontrol gruplarında benzer bir ilişkiyi tespit etmediklerini bildirmişlerdir(9). Aynı araştırmacılar cilt altı yağ dokusundaki FTO gen anlatımının BKİ ve insülin direnci ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır(9). Biz çalışmamızda karın içi ve cilt altı yağ dokularında FTO gen anlatım oranlarını farklı bulmadık. Lappalainen ve ark.(10) şişman ve normal kilolu kişilerin cilt altı yağ dokuları ve periferik kan hücrelerinde FTO gen anlatım düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında FTO mRNA düzeyleri ile adiposit arasında herhangi bir korelasyon tespit etmemişlerdir. Biz de çalışmamızda incelediğimiz yağ doku örneklerinde FTO gen anlatımı ve BKİ arasında korelasyon saptamadık. Zabena ve ark.(11) 52 morbid obez, 5 şişman kişiye ait cilt altı yağ dokularında ve 35 morbid obez hastanın karın içi yağ dokularında FTO gen anlatım analizi yapmıştır. Çalışmalarının sonucunda morbid

obez gruptaki cilt altı yağ dokusundaki FTO mRNA düzeylerinin obez gruba göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır(11). Aynı çalışma grubunun FTO gen anlatım düzeyleri karın içi yağ dokuda cilt altı yağ dokusuna göre daha düşük olarak bildirilmiştir(11). Zabena ve ark.¹¹ çalışma grubu ile benzer olan hasta grubumuzda elde ettiğimiz bilgilere göre karın içi ve cilt altı yağ dokularındaki FTO gen anlatım oranlarımız morbid obez ve obez hastalar arasında farklılık görmedi. Literatürdeki bir başka çalışmada ise zayıf ve obez 31 kadından alınan cilt altı yağ doku biyopsi örneklerinde FTO mRNA düzeyleri ölçüldüğünde, obez kadınların zayıflara göre daha fazla gen anlatımlarına sahip olduğu rapor edilmektedir(12). Bizim çalışmamızda zayıf kişileri dahil etmemiz ve sadece morbid obez ve obez kişileri incelememizin nedeni morbid obez hastalardaki az miktarda bir kilo kaybının bile vital veride çok hızlı olumlu katkılara neden olduğu bilgisinden kaynaklanmaktadır. Literatürden elde ettiğimiz mevcut bilgiler dahilinde bu çalışma, ülkemizde FTO gen anlatım düzeylerini yağ doku spesifik olarak inceleyen ve FTO gen anlatımının obezite ve ilişkili hastalıklarda kullanılan ilaçlar ile etkileşimlerini araştıran ilk çalışma niteliğindedir.

Teşekkür

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: FEN / E-050608-0147, 2008).

Kaynaklar

1. Lopez F. Pharmacological treatment of obesity. *Drugs* 2002; 62: 915-44.
2. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13: 18-23.

3. Montague C T, S O'Rahilly. Causes and Consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49: 883-8.
4. Miller W H, IM Faust, A C Goldberger, J Hirsch. Effects of severe long-term food deprivation and refeeding on adipose tissue cells in the rat. *Am J Physiol* 1983; 245: 74-80.
5. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-50.
6. Reynisdottir S, Dazats M, Thorne A, Langin D. Comparison of hormone-sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4162-6.
7. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
8. Das UN, Rao AA. Gene expression profile in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis* 2007; 6: 35.
9. Terra X, Auguet T, Porras JA, et al. Anti-inflammatory profile of FTO gene expression in adipose tissues from morbidly obese women. *Cell Physiol Biochem* 2010; 26: 1041-50.
10. Lappalainen T, Kolehmainen M, Schwab U, et al. Gene expression of FTO in human subcutaneous adipose tissue, peripheral blood mononuclear cells and adipocyte cell line. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2010; 3: 37-45.
11. Zabena C, González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT, et al. The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2009; 19: 87-95.
12. Villalobos-Comparán M, Teresa Flores-Dorantes M, Teresa Villarreal-Molina M, et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity* 2008; 16: 2296-301.