

文章编号: 1004-0374(2011)05-0459-06

肥胖症易感基因——*FTO*的研究进展

杨 曦, 沈沐彤, 郭 军*

(南京医科大学基础医学实验教学中心, 南京 210029)

摘要: *FTO* (fat mass and obesity associated) 是肥胖症易感基因, 表达于人体各组织, 且在下丘脑中高表达。它能编码核酸去甲基化酶, 通过去甲基化作用影响其他相关基因表达。*FTO* 的基因多态性与体重指数 (BMI) 及肥胖症密切相关。*FTO* 能够影响能量摄入及能量消耗, 并通过多种途径诱导人群中肥胖症及 2 型糖尿病等相关疾病的发生, 而 *FTO* 失活的小鼠能够避免肥胖发生。主要综述了 *FTO* 基因多态性与肥胖等疾病易感性的相关性、*FTO* 可能的作用机制和 *FTO* 对人群中能量平衡的影响。

关键词: 肥胖易感基因 (*FTO*); 肥胖症; 基因多态性

中图分类号: Q987; R589.2 **文献标志码:** A

Progress of the genetics of obesity: *FTO*

YANG Xi, SHEN Shu-Tong, GUO Jun*

(Laboratory Center for Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract: *FTO* (fat mass and obesity associated) is expressed widely in many tissues and extremely highly in hypothalamus. It encodes a nucleic acid demethylase and influences expression of other genes by its nucleic acid demethylation activity. It was revealed that *FTO* gene variance is associated with body mass index (BMI) and the risk of obesity. *FTO* can lead to obesity and many complications such as type 2 diabetes through its effect on energy intake or expenditure and many other pathways. Inactivation of *FTO* can also protect mice from obesity. In this review, recent progress of the relationship between *FTO* variance and obesity, possible mechanisms of *FTO* and its effect on energy balance in humans will be summarized.

Key words: *FTO* (fat mass and obesity associated); obesity; gene variance

肥胖可导致 2 型糖尿病、高血压等多种疾病, 并已经成为危害人类健康的重要问题, 随着对肥胖发生的基因水平的研究愈发深入, 与肥胖相关的肥胖症易感基因 *FTO* (fat mass and obesity associated) (HGNC:24678) 受到人们的关注。

FTO 基因位于第 16 条染色体 (16q12.2), 含有 9 个外显子, 基因长度为 410.50 kb, 广泛表达于人体组织的各发育阶段, 且在下丘脑、骨骼肌及脂肪等组织中高表达^[1]。*FTO* 基因编码一种酮戊二酸 (2-oxoglutarate, 2OG) 依赖的核酸去甲基化酶, 可在维生素 C 及 Fe(II) 诱导下催化 2OG 产生琥珀酸盐和二氧化碳, 其作用与人类基因组中具有脱甲基作用的 *ABH2* 和 *ABH3* 基因的产物相似, 可在有氧条件、Fe(II) 及维生素 C 诱导下, 在细胞核中催化单

链 DNA 中的 3- 甲基胸腺嘧啶 (3-meT) 发生脱甲基反应^[2], 且对单链 RNA(ssRNA) 中的 3- 甲基尿嘧啶 (3-meU) 脱甲基作用更为明显^[3]。Han 等^[4]研究发现, *FTO* 可通过氢键与 3-meT 以及 3-meU 的两个羟基氧作用发挥其识别作用。Fawcett 和 Barroso^[5] 认为 *FTO* 所具有的这种去甲基化作用可能调节了某些代谢相关基因, 而这些作用的失调也许与肥胖有关。

1 *FTO* 基因多态性与肥胖症的关系

2007 年, Frayling 等^[1] 在欧洲人群中发现, *FTO* 基因的 第一个内含子序列 (长度为 47 kb) 中

收稿日期: 2010-11-02; 修回日期: 2010-12-19

*通信作者: E-mail: Guoj69@yahoo.com.cn

rs9939609 为代表的 10 个单核苷酸多态性 (SNP) 可能与肥胖有关。rs9939609 的 A 等位基因为风险基因, 具有该风险基因的纯合子人群与无此风险基因的人群相比, 平均体重高出 3 kg, 患肥胖症的风险高出 1.67 倍。Dina 等^[6] 几乎在同时发现 *FTO* 的几个 SNP, 如 rs1121980 等可能与欧洲人的早发育及严重肥胖症有关, 并可能参与了 22% 的欧洲人群普通型肥胖症的发病过程。另一项对白人的大样本调查也再次发现 rs9939609 对白人体重及 BMI 的影响非常明显, 这项研究同时发现 *FTO* 的 rs1121980 和 rs9939609 间存在连锁不平衡现象^[7]。Do 等^[8] 发现 rs17817449 和 rs1421085 等可以通过增加胰岛素抵抗以及升高血清瘦素水平影响肥胖症的发生, 再次证明了 *FTO* 多态性与肥胖相关联。

FTO 多态性和肥胖及其相关因素的关联在各个种族、性别及年龄中的表现并不一致。Hassanein 等^[9] 在非洲人群的调查中发现 rs3751812 和 rs9941349 与肥胖密切相关; 而白种人群中与肥胖相关的 rs9939609 则与黑人肥胖关联较小。Bressler 等^[10] 则发现 rs1421085 的 C 等位基因是白种人和黑种人肥胖的风险基因。更令人惊讶的是, 他们还发现该风险基因在黑种人群中与糖尿病负相关; 而在白种人群中与糖尿病正相关。该项研究同时发现 rs9939609 与黑人男性相关, 但与黑人女性无关联。另在儿童中也有调查发现女童 rs9939609 风险基因携带者与肥胖相关; 但在男童中则不存在关联, 这种性别上的差异还表现在胰岛素敏感性及血清葡萄糖水平上^[11]。Frayling 等^[1] 也发现, rs9939609 与 BMI 的相关性在 7 岁后直到 11 岁都会增加, 提示 *FTO* 多态性对肥胖的影响可能会随着年龄发生变化。

Chang 等^[12] 发现中国人群中 *FTO* 风险基因出现概率比欧洲人群要低很多 (12.6% vs. 45%), 纯合子人群则相对更加稀少 (1.7% vs. 16%), 其对 BMI 存在影响但同样小于欧洲人群 (0.5% vs. 1%), 每个风险基因 A 的肥胖风险为正常人群的 1.43 倍。此后又有多项针对中国人群成人^[13-14] 及儿童^[15-16] 的研究也支持了中国人群 *FTO* 与肥胖密切相关, 但其作用要小于白种人群的观点。

对 *FTO* 与肥胖症的关联的研究已经不再局限于 SNP, 关于 *FTO* 去甲基化功能及人群中 *FTO* 突变的调查研究也在逐步开展。Boissel 等^[17] 于 2009 年发现了一个带有 *FTO* 非同义突变 (R316Q) 家族, 在这个庞大的家族里有 9 个人均患有出生后

生长受限、运动迟缓、大脑畸形等疾病, 而它们毫无例外都是 *FTO* 非同义突变纯合子。Meyre 等^[18] 则在 1 400 名肥胖者和 1 400 名苗条者中发现了 26 个非同义突变, 尽管这些突变在两组人群中未见到显著差别, 但却证实了 *FTO* 中 R96H、R322Q 等的突变会导致其去甲基化能力的改变。Bell 等^[19] 最近通过将人群中得到的全基因组数据与表观遗传学中的 DNA 甲基化的数据相结合, 发现 *FTO* 内的一个长为 7.7 kb 的区域的甲基化作用可能与肥胖相关。当 *FTO* 基因与肥胖关系得到确认后, 研究角度更加多样, 研究层次更加深入的调查正逐渐成为 *FTO* 的进展方向, 而对于 *FTO* 甲基化能力及其对人群影响的研究无疑是未来进展的热点。

2 *FTO* 与 2 型糖尿病等肥胖相关疾病的关系

最早发现 *FTO* 风险基因携带者的 2 型糖尿病患病风险较高^[1], 后续调查陆续发现 *FTO* 多态性与其他众多肥胖并发症, 如高血压^[20]、心肌梗死^[21-22] 以及多囊卵巢综合征 (PCOS)^[23] 等均存在关联。最新研究发现, 与带有 rs1421085 或 rs17817449 等 *FTO* 风险基因的老年人相比, 非携带者人群可在 MRI 下观察到明显的脑萎缩等现象, 为 *FTO* 的研究提供了新的方向^[24]。

在众多并发症中, *FTO* 多态性与 2 型糖尿病的关系最引人关注, Frayling 等^[1] 发现 *FTO* 多态性可以通过作用 BMI 使 2 型糖尿病风险增加, 一旦调整 BMI 后 *FTO* 多态性与 2 型糖尿病即失去关联, 提示 2 型糖尿病可能仅仅因为是肥胖并发症而与 *FTO* 多态性相关联的。与之不同的是, Yajnik 等^[25] 在对印欧人种的研究中发现, rs9939609 风险等位基因 A 与 2 型糖尿病有很强的独立相关性, 即使在对 BMI 进行校正后 *FTO* 多态性与 2 型糖尿病的关联仍很明显。之后越来越多的研究发现支持后者的结论, 认为尽管往往被肥胖症患者较高的 BMI 所掩饰, 但是 *FTO* 还是可以从其他多方面影响 2 型糖尿病的发生发展。

在对多囊卵巢综合征患者的调查中发现, *FTO* 风险基因携带者禁食后胰岛素水平较高, 且调整 BMI 后依然有差异, 提示 *FTO* 可能与胰岛素抵抗有关^[23]。Tschritter 等^[26] 发现 *FTO* 可作用于大脑皮层, 使得带有其风险基因的杂合子个体的大脑胰岛素反应降低。Samaras 等^[27] 则发现, 脂肪组织中的 *FTO* 表达水平与胰岛素反应无关, 但却可以通过影响 TNF- α 以及核因子 κ B 的表达量导致空腹血糖的

升高, 最终导致 2 型糖尿病的发生。Bravard 等^[28]研究发现, 2 型糖尿病患者的骨骼肌中 *FTO* 表达增加, 且在培养肌管中过表达 *FTO* 会导致成脂增加和线粒体功能衰减, 从而推测其可能与 2 型糖尿病肌肉缺陷相关。因此, 我们有理由相信, *FTO* 不仅可以影响 BMI 导致肥胖从而间接造成 2 型糖尿病, 还可通过多种途径影响 2 型糖尿病的发生发展, 对 *FTO* 基因与胰岛素抵抗等具体机制的进一步研究将有助于了解 2 型糖尿病。

3 *FTO*作用机制进展

通过对大鼠实时定量 PCR 及原位杂交分析发现, *FTO* 在下丘脑部孤束核、弓状核、视上核和分泌催产素的室旁核神经元中表达^[29], 而下丘脑是控制能量平衡和食欲的中枢^[30], 提示 *FTO* 可能作用于饱食感应答的饮食中枢。

动物实验发现, *FTO* 的 mRNA 在小鼠下丘脑弓状核中随喂养而表达上调, 在禁食或冷刺激 (4 °C, 0.5 min) 时表达下调, 且瘦素对其表达无影响^[31], 提示 *FTO* 与饱食感应答相关并据此推测降低 *FTO* 表达的水平或降低 *FTO* 作用可能会激发进食, 从而导致肥胖。与小鼠实验结果不同的是, Fredriksson 等^[29]发现在禁食后的大鼠下丘脑部 *FTO* 表达显著提高, 并推测上调的 *FTO* 可能激发大鼠的能量摄入。而更新的实验则否定了先前的结论, Tung 等^[32]在对大鼠体内腺病毒技术立体定向注射双向 *FTO* 表达之后, 发现高表达的 *FTO* 可以引起进食减少; 相反地, 当 *FTO* 表达降低, 进食也相应增加。以上实验结果所出现的 *FTO* 功能的差异可能与大鼠小鼠对于饥饿敏感性不同或 *FTO* 表达昼夜节律性有关^[5]; 并且 *FTO* 除了在下丘脑高表达外, 还可在脂肪组织等有所表达, 因此, 片面地从下丘脑 *FTO* 表达量的高低判断其对饮食中枢的影响可能会造成对其功能的误判, 而全身 *FTO* 表达减少或增加的动物模型则可能更加适于研究 *FTO* 对肥胖症的作用机制。

Fischer 等^[33]所建立的 *FTO* 基因全敲除小鼠与 Church 等^[34]的 *FTO* 错义突变 (I367F) 小鼠模型均得出了 *FTO* 基因的失活可以预防肥胖的结论。他们发现, 在正常供食下两种 *FTO* 缺失的小鼠较正常小鼠表现出体重和脂肪含量的锐减, 且在高脂的供食下体重增幅较小。*FTO* 全缺失的小鼠在标准供食下体重下降更多 (30%~40%), 还出现了生长受限、围产期死亡率增加、黑夜活动减少等现象。

FTO(I367F) 小鼠是 *N*-乙基-*N*-亚硝基脲 (EUD) 诱导造成 367 位氨基酸发生突变的一种表型。结晶照相研究发现, *FTO* 基因编码的蛋白由具有催化活性的 N 末端 (NTD) 以及可以与 NTD 关联造成 *FTO* 低表达或催化作用降低的 C 末端 (CTD) 组成, 并证实 367 位氨基酸位于 CTD, 它可能参与调控了 *FTO* 的表达或催化活性^[3]。这种突变类型的突变杂合子与纯合子表型接近。与 *FTO*(I367F) 小鼠相比, *FTO* 全突变小鼠体重降低较少 (10%), 且不出现生长受限, 死亡率增加等情况。进一步探究小鼠体重降低的原因, 在两种动物模型中均发现, *FTO* 的失活并不减少能量摄入, 而是与能量代谢的增加相关; 且在 *FTO* 全突变小鼠中发现, 这种能量代谢的增加可能与交感神经系统 (SNS) 活性增加有关, 并推测 SNS 的活性增加可能会提高脂解活性和脂肪肌肉的产热活动, 从而避免肥胖。Church 等^[35]的一项最新研究则首次直接证实了全身组织高表达的 *FTO* 可能会导致肥胖, 他们发现, 全身组织高表达 *FTO* 的小鼠其能量摄入显著增加而能量消耗保持不变, 且在高脂饮食后相比低表达的小鼠更容易出现葡萄糖耐受不良。Gao 等^[36]建立了神经系统 *FTO* 特异性缺失的小鼠模型, 发现其同样出现了进食减少、体重下降、血清胰岛素生长因子-1 (IGF-1) 降低等与全身 *FTO* 失活小鼠共同的特征, 提示尽管 *FTO* 可在全身中普遍表达, 其在中枢神经系统中所起到的作用依然是非常重要的。综上所述, *FTO* 的失活将有助于减轻肥胖, 虽然其作用于能量摄入亦或能量消耗尚有争议, 但还是为人们通过减少 *FTO* 表达或活性从而减轻肥胖提供了参考。

FTO 还可与其他基因发生作用并和一些内分泌因子作用影响肥胖。*FTO* 基因的过表达可导致瘦素受体信号分子 Stat3 的 mRNA 表达上调, 提示其可能通过增加瘦素作用发挥其降低 BMI 的作用^[32]。在其他实验中发现, 高表达的 *FTO* 还能导致位于弓状核激发进食的甘丙素样肽减少, 从而起到降低食欲的作用^[29]; 其还可以促进生长调控的原癌基因 *c-fos* 表达, 从而参与生长调控^[37]。Wu 等^[38]研究发现, *FTO* 可能作为转录共激活因子, 提高 C/EBPs 与单链 DNA 的结合能力, 从而增强 C/EBPs 对非甲基化的和甲基化抑制的基因启动子的转录激活潜力, 而 C/EBP 家族已被证实可激活 PPAR γ 表达, 启动前体脂肪细胞分化, 是重要的脂肪分化相关基因。对 *FTO* 脱甲基作用的研究将有助于对 *FTO* 和其他基因相互作用机制的具体揭示, 从而从根本上

了解 *FTO* 对肥胖的影响。

4 *FTO*对人类能量平衡的影响

最早在人群中发现的 *FTO* 风险基因携带者表现出食欲和摄食量的增加, 更频繁的饮食失控和对高脂饮食的偏好^[1,39], 即使在低能量负荷下, 进食量也高于非携带者^[40]。在对儿童的研究中发现, *FTO* 的 rs9939609 与超重及肥胖症的关系在婴儿出生时并不明显, 但在出生两周后, 风险基因携带者可表现出身体结构的异常、脂肪量的增加, 其对肥胖相关因素的影响延续至儿童期乃至青春期^[1]。这一现象提示 *FTO* 多态性与胚胎发育无关, 而是主要参与出生后的饮食调控。

与此同时, 关于 *FTO* 与能量消耗之间是否存在关联的研究也从未停止, 有调查显示尽管 rs9939609 风险基因携带者进食增多而造成肥胖风险增加, 但他们的运动量高于其他人群^[40]。但在另一项对日本人的研究中发现, rs9939609 基因型 AA 的人无论在轻度或高强度的体力活动时能耗都显著降低^[41], 表明在低能耗的影响下在相同运动量下, 风险基因携带者相对肥胖症发生的风险较大。有研究发现 rs9939609 可能与成脂及脂质代谢过程有关, 表现在其风险基因携带者的脂解活性降低, 且不随 BMI 而改变^[42]。但这种观点尚存在争议, 在另外的几项调查^[39,43]中均认为 *FTO* 与能量消耗不存在显著关联而主要影响了饮食能量摄入。

综上所述, *FTO* 对人类能量平衡的作用可能更倾向于能量摄入, 但 *FTO* 对能量摄入和能量消耗作用孰轻孰重, 无论是在人群调查还是动物实验中均存在争议, 因此, 需要通过更多具有创新性的研究进一步评估两者对能量平衡的影响。

尽管 *FTO* 基因多态性可以影响肥胖的发生, 但并不一定起着决定作用, 环境因素依然起着重要作用。久坐不运动和少量运动的个体每个 *FTO* 风险等位基因对 BMI 的影响还是要比经常运动和大量运动的个体高^[44]。令人欣慰的是, 最近的一项前瞻性研究发现, 经过 3 年饮食干预的 *FTO* 风险基因携带者人群, 其平均体重, 甚至可以低于正常基因者^[45]。一项针对绝经后肥胖白人妇女的研究也发现不同 *FTO* 基因型的亚组在通过六个月大量活动后体重均得到不同程度下降, 心肺功能改善^[46]。以上均表明: 肥胖症是由遗传因素和环境因素共同决定的, *FTO* 基因不是导致肥胖症的唯一因素, 合理健康的生活方式依然是减少肥胖症的有效措施。

5 展望

FTO 多态性与肥胖症关联性已得到确认, 但很多方面尚未得到充分揭示: *FTO* 在各种族、年龄、性别人群中差异的意义; *FTO* 与 2 型糖尿病等并发症的具体联系, *FTO* 如何作用于饮食中枢和外周代谢; *FTO* 如何发挥其催化活性作用于下游基因; 如何对 *FTO* 基因表达进行调控和怎样理解人群中 and 动物实验中 *FTO* 功能上的差异等等。探讨 *FTO* 具体如何通过去甲基化作用与下游哪些基因发挥何种作用; 尝试在动物实验中对 *FTO* 表达进行调控以及对 *FTO* 风险基因携带者的饮食活动干预进行更大规模的流行病学调查, 将是下一阶段围绕 *FTO* 研究的热点。针对 *FTO* 的进一步研究将有助于开展面向肥胖症的个体化基因治疗, 并将有助于寻找更多肥胖及相关疾病的易感基因。有理由相信, 随着对 *FTO* 等肥胖症相关基因研究的深入, 人类在未来可以通过基因治疗、分子靶向治疗等方式减少肥胖及相关并发症的发生。

[参 考 文 献]

- [1] Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007, 316 (5826): 889-94
- [2] Gerken T, Girard CA, Tung YC, et al. The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*, 2007, 318(5855): 1469-72
- [3] Jia G, Yang CG, Yang S, et al. Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human *FTO*. *FEBS Lett*, 2008, 582(23-24): 3313-9
- [4] Han Z, Niu T, Han Z, et al. Crystal structure of the *FTO* protein reveals basis for its substrate specificity. *Nature*, 2010, 464(7292): 1205-9
- [5] Fawcett KA, Barroso I. The genetics of obesity: *FTO* leads the way. *Trends Genet*, 2010, 26(6): 266-74
- [6] Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*, 2007, 39(6): 724-6
- [7] Luan J, Kerner B, Zhao JH, et al. A multilevel linear mixed model of the association between candidate genes and weight and body mass index using the Framingham longitudinal family data. *BMC Proc*, 2007, 3(7): S115
- [8] Do R, Bailey SD, Desbiens K, et al. Genetic variants of *FTO* influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec family study. *Diabetes*, 2008, 57(4): 1147-50
- [9] Hassanein MT, Lyon HN, Nguyen TT, et al. Fine mapping of the association with obesity at the *FTO* locus in

- African-derived populations. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(14): 2907-16
- [10] Bressler J, Kao WH, Pankow JS, et al. Risk of type 2 diabetes and obesity is differentially associated with variation in *FTO* in whites and African-Americans in the ARIC study. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10521
- [11] Jacobsson JA, Danielsson P, Svensson V, et al. Major gender difference in association of *FTO* gene variant among severely obese children with obesity and obesity related phenotypes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 368(3): 476-82
- [12] Chang YC, Liu PH, Lee WJ, et al. Common variation in the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population. *Diabetes*, 2008, 57 (8): 2245-52
- [13] Li X, Song F, Jiang H, et al. A genetic variation in the fat mass- and obesity-associated gene is associated with obesity and newly diagnosed type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(2): 128-32
- [14] Cheung CY, Tso AW, Cheung BM, et al. Obesity susceptibility genetic variants identified from recent genome-wide association studies: implications in a Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(3): 1395-403
- [15] Xi B, Shen Y, Zhang M, et al. The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China. *BMC Med Genet*, 2010, 11: 107
- [16] Fang H, Li Y, Du S, et al. Variant rs9939609 in the *FTO* gene is associated with body mass index among Chinese children. *BMC Med Genet*, 2010, 11: 136
- [17] Boissel S, Reish O, Proulx K, et al. Loss-of-function mutation in the dioxygenase-encoding *FTO* gene causes severe growth retardation and multiple malformations. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(1): 106-11
- [18] Meyre D, Proulx K, Kawagoe-Takaki H, et al. Prevalence of loss-of-function *FTO* mutations in lean and obese individuals. *Diabetes*, 2010, 59(1): 311-8
- [19] Bell CG, Finer S, Lindgren CM, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies haplotype-specific methylation in the *FTO* type 2 diabetes and obesity susceptibility locus. *PLoS One*, 2010, 5(11): 14040
- [20] Pausova Z, Syme C, Abrahamowicz M, et al. A common variant of the *FTO* gene is associated with not only increased adiposity but also elevated blood pressure in French Canadians. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009, 2(3): 260-9
- [21] Doney AS, Dannfald J, Kimber CH, et al. The *FTO* gene is associated with an atherogenic lipid profile and myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a genetics of diabetes audit and research study in Tayside Scotland (Go-DARTS) study. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009, 2(3): 255-9
- [22] Lappalainen T, Kolehmainen M, Schwab US, et al. Association of the *FTO* gene variant (rs9939609) with cardiovascular disease in men with abnormal glucose metabolism - the Finnish Diabetes Prevention Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010[Epub ahead of print]
- [23] Barber TM, Bennett AJ, Groves CJ, et al. Association of variants in the fat mass and obesity associated (*FTO*) gene with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*, 2008, 51(7): 1153-8
- [24] Ho AJ, Stein JL, Hua X, et al. A commonly carried allele of the obesity-related *FTO* gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(18): 8404-9
- [25] Yajnik CS, Janipalli CS, Bhaskar S, et al. *FTO* gene variants are strongly associated with type 2 diabetes in South Asian Indians. *Diabetologia*, 2009, 52(2): 247-52
- [26] Tschritter O, Preissl H, Yokoyama Y, et al. Variation in the *FTO* gene locus is associated with cerebrocortical insulin resistance in humans. *Diabetologia*, 2007, 50(12): 2602-3
- [27] Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, et al. Subcutaneous and visceral adipose tissue *FTO* gene expression and adiposity, insulin action, glucose metabolism, and inflammatory adipokines in type 2 diabetes mellitus and in health. *Obes Surg*, 2010, 20(1): 108-13
- [28] Bravard A, Lefai E, Meugnier, et al. *FTO* is increased in muscle during type 2 diabetes and its over-expression in myotubes alters insulin signalling, enhances lipogenesis and ROS production, and induces mitochondrial dysfunction. *Diabetes*, 2010, 60(1): 258-68
- [29] Fredriksson R, Hägglund M, Olszewski PK, et al. The obesity gene, *FTO*, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology*, 2008, 149(5): 2062-71
- [30] Woods SC, D'Alessio DA. Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 37-50
- [31] Stratigopoulos G, Padilla SL, LeDuc CA, et al. Regulation of *FTO/Ftm* gene expression in mice and humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 294(4): R1185-96
- [32] Tung YC, Ayuso E, Shan X, et al. Hypothalamic-specific manipulation of *FTO*, the ortholog of the human obesity gene *FTO*, affects food intake in rats. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8771
- [33] Fischer J, Koch L, Emmerling C, et al. Inactivation of the *FTO* gene protects from obesity. *Nature*, 2009, 458(7240): 894-8
- [34] Church C, Lee S, Bagg EA, et al. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated *FTO* gene. *PLoS Genet*, 2009, 5: e1000599
- [35] Church C, Moir L, McMurray F, et al. Overexpression of *FTO* leads to increased food intake and results in obesity. *Nat Genet*, 2010, 42(12): 1086-92
- [36] Gao X, Shin YH, Li M, et al. The fat mass and obesity associated gene *FTO* functions in the brain to regulate postnatal growth in mice. *PLoS One*, 2010, 5(11): e14005
- [37] Olszewski PK, Fredriksson R, Olszewska AM, et al. Hypothalamic *FTO* is associated with the regulation of energy intake not feeding reward. *BMC Neurosci*, 2009, 10: 129
- [38] Wu Q, Saunders RA, Szkudlarek-Mikho M, et al. The

- obesity-associated *FTO* gene is a transcriptional coactivator. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 401(3): 390-5
- [39] Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the *FTO* gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity*, 2008, 318: 1961-5
- [40] Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet*, 2007, 3(7): e115
- [41] Karasawa S, Daimon M, Sasaki S, et al. Association of the common fat mass and obesity associated (*FTO*) gene polymorphism with obesity in a Japanese population. *Endocr J*, 2010, 57(4): 293-301
- [42] Wåhlén K, Sjölin E, Hoffstedt J. The common rs9939609 gene variant of the fat mass-and obesity-associated gene *FTO* is related to fat cell lipolysis. *J Lipid Res*, 2008, 49 (3): 607-11
- [43] Cecil JE, Tavendale R, Watt P, et al. Obesity-associated *FTO* gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med*, 2008, 359(24): 2558-66
- [44] Jacobsson JA, Risérus U, Axelsson T, et al. The common *FTO* variant rs9939609 is not associated with BMI in a longitudinal study on a cohort of Swedish men born 1920-1924. *BMC Med Genet*, 2009, 10: 131
- [45] Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, et al. A 3-year intervention with a mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in *FTO* and body weight changes. *Int J Obes: Lond*, 2010, 34(2): 266-72
- [46] Mitchell JA, Church TS, Rankinen T, et al. *FTO* genotype and the weight loss benefits of moderate intensity exercise. *Obesity*, 2010, 18(3): 641-3