

Remming van het FTO gen mogelijk nieuwe behandeling voor obesitas

De rol van het FTO gen in de functie en stoornissen van de energiebalans



Abstract

Recent is een associatie aangetoond tussen het A-allel van het FTO gen en obesitas, maar ook verbanden met Anorexia en Boulimia Nervosa zijn gevonden. Het FTO gen speelt waarschijnlijk een rol in de energiebalans en stoornissen hiervan. Daarom wordt hier de volgende vraag onderzocht: wat zijn de effecten van het FTO gen en kan manipulatie van het FTO gen leiden tot therapie voor stoornissen in de energiebalans? Om deze vraag te beantwoorden is gekeken naar de centrale effecten, de perifere effecten en de associatie met obesitas en Anorexia/ Boulimia Nervosa. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat het FTO A-allel waarschijnlijk zorgt voor een verhoging van de expressie van het FTO gen, waardoor de voedselinname vergroot wordt. Er is sprake van een directe verhoging van de voedselinname en een indirecte verhoging via afname van de verzadiging. De verhoogde energie inname zorgt voor een verhoging van de vetmassa, de BMI en het gewicht en leidt zo tot obesitas. Remming van het FTO gen is dus mogelijk een nieuwe therapie voor obesitas. Aangezien resultaten veel verschillen tussen mensen en muizen, moet er meer onderzoek gedaan worden met andere modellen om te onderzoeken of dit daadwerkelijk een goede behandeling voor obesitas is en waarom het A-allel ook geassocieerd is met Anorexia en Boulimia Nervosa.

Keywords: FTO gene, energy intake, satiety, energy expenditure, fat mass, obesity, Anorexia/ Bulimia Nervosa

Bron afbeelding voorkant: Baker, F. 2013. Obesity: lifestyle or genetics? Body and Soul. Beschikbaar via: <http://www.bodyandsoul.com.au/health/health+news/obesity+lifestyle+or+geneticsr,17153>. Geraadpleegd op 30-06-2013.

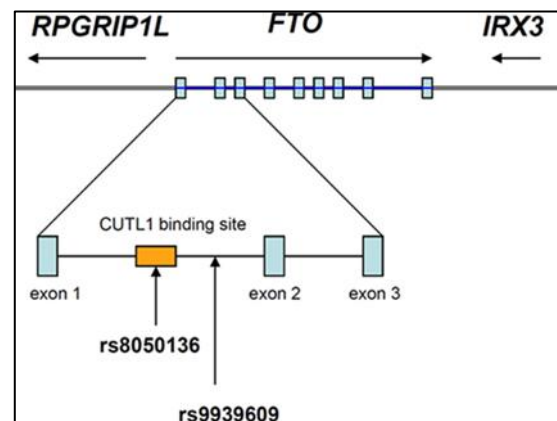
Inhoudsopgave

Abstract	2
1. Inleiding	4
2. Centrale effecten FTO	5
2.1 Energie inname.....	5
2.2 Verzadiging	6
2.3 Energieverbruik	7
3. Perifere effecten FTO	9
3.1 Vetmassa	9
3.2 Leptine en insuline	10
4. FTO gen en stoornissen in gewichtsregulatie.....	11
4.1 Obesitas.....	11
4.2 Anorexia Nervosa/ Boulimia Nervosa	12
5. Discussie en conclusie	13
6. Referenties	16

1. Inleiding

Overgewicht en obesitas vormen een toenemend probleem in de Westerse Wereld. Verwacht wordt dat in 2030 ruim 57% van de volwassenen over de hele wereld overgewicht of obesitas heeft (Kelly et al, 2008). Dit heeft onder andere te maken met het feit dat mensen tegenwoordig steeds minder bewegen en ongezonder eten. Vet eten en weinig beweging kunnen leiden tot obesitas (Mc Cullough, 2011). Toch heeft niet iedereen in de Westerse Wereld obesitas; de vraag is dus waarom de een wel obesitas ontwikkelt en de ander niet. Uit verschillende studies blijkt dat genetische predispositie een belangrijke rol speelt bij de ontwikkeling van obesitas (Haworth et al, 2008; Maes et al, 1997). In de genetica is met de opkomst van de Genome Wide Association Studies veel aandacht gekomen voor single nucleotide polymorphisms (SNPs). Een SNP is een enkele nucleotide die verschilt tussen mensen. Het allel dat het vaakst voorkomt wordt ook wel *common SNP/ major allel* genoemd, de variant die het minst voorkomt wordt *minor allel* genoemd (Visscher et al, 2012).

Recent is een SNP gevonden die geassocieerd is met obesitas: SNP rs9939609. Deze SNP ligt op het FTO gen, die ontdekt is in de *fused toes mouse* (Anselme et al, 2007). Het FTO gen ligt bij muizen op chromosoom 8 en bij mensen op chromosoom 16 (zie figuur 1). Rs9939609 ligt op het eerste intron van het FTO gen en inmiddels is gevonden dat meerdere SNPs op dit intron geassocieerd zijn met humane obesitas (Frayling et al, 2007; Dina et al, 2007). Voor SNP rs9939609 bestaan de volgende genotypen: AA, AT en TT. Uit onderzoek blijkt dat de genotypen AA en AT vaak geassocieerd zijn met obesitas. Het A-allel, het *minor allel*, wordt daarom ook wel het obesitas risico of hoog risico allel genoemd (Rutters et al, 2011; Andreasen et al, 2008).



Figuur 1. Ligging van het FTO gen op chromosoom 16 en ligging van SNP rs9939609 op het FTO gen (Cheung et al, 2011)

Recentelijk is aangetoond dat het FTO gen en mogelijk SNP rs9939609 ook geassocieerd zijn met Anorexia en Boulimia Nervosa (Müller et al, 2012). Het FTO gen komt overal tot expressie, maar veel expressie wordt gevonden in de hypothalamus (Gerken et al, 2007). Uit verschillende onderzoeken blijkt verder dat expressie van het FTO gen beïnvloed wordt door vasten. Vasten leidt tot een verlaging van de FTO expressie in de hypothalamus (Gerken et al, 2007; Stratigopoulos et al, 2008).

De regulatie van het FTO gen door de hoeveelheid energie, de expressie in de hypothalamus en de associatie met obesitas en Anorexia/ Boulimia Nervosa wekken de suggestie dat het FTO gen een rol speelt in de energiebalans. De vraag is welke rol het FTO gen precies speelt. Wanneer dit duidelijk is, zou manipulatie van het FTO gen kunnen leiden tot nieuwe therapieën voor stoornissen in de energiebalans. De volgende vraag wordt daarom onderzocht: wat zijn de effecten van het FTO gen en kan manipulatie van het FTO gen leiden tot therapie voor stoornissen in de energiebalans?

2. Centrale effecten FTO

Het FTO gen komt veel tot expressie in de hersenen, onder andere in de neuronale circuits waarvan de celkernen in de hypothalamus liggen (Gerken et al, 2007). Hoge expressie is gevonden in de arcuate nucleus, een belangrijk gebied in de energiehomeostase (Fischer et al, 2009). Aangezien de expressie in de hersenen hoog is, heeft dit gen waarschijnlijk centrale effecten. In onderzoeken is gekeken naar de centrale effecten van dit gen op de energie inname, de verzadiging en het energieverbruik.

2.1 Energie inname

Het FTO beïnvloedt onder andere de voorkeur voor bepaalde macronutriënten. Zo blijkt dat mensen met tenminste 1 A-allel meer energie uit vet eten. Dit blijkt onder andere uit een onderzoek waarin jongeren zoveel mochten eten als ze wilden. Jongeren met het obesitas risico allel (allel A) haalden meer energie uit vet tijdens de test (Tanofsky-Kraff et al, 2009). Ook in onderzoek van Timpson et al werd gevonden dat kinderen met een A-allel meer energie uit vet eten (Timpson et al, 2008).

De totale energie inname is ook geassocieerd met het genotype van het FTO gen. Volgens onderzoek van Cecil et al eten mensen met een A-allel meer energie op een dag. Gevonden werd dat kinderen met tenminste 1 A-allel meer energie aten bij de test, wanneer zij hiervoor voedsel met een lage of gemiddelde energiedichtheid gehad hadden. Deze toename in energie inname was onafhankelijk van het lichaamsgewicht (Cecil et al, 2008). Draggers van het A-allel aten niet meer, maar eten met een hogere energiedichtheid (bijvoorbeeld vet), wat overeenkomt met andere studies (Timpson et al, 2008; Tanofsky-Kraff et al, 2009).

In onderzoek van Tanofsky-Kraff et al verschilde de hoeveelheid opgenomen energie niet significant tussen de groepen (Tanofsky-Kraff et al, 2009). In ander onderzoek werd wel gevonden dat kinderen met het A-allel meer energie op een dag eten. Deze kinderen hadden ook een hogere BMI, maar na aanpassing voor de BMI blijven de associaties bestaan (Timpson et al, 2008).

Verder is gevonden dat kinderen met tenminste 1 A-allel significant meer voedsel eten met een hogere hedonische waarde (*palatable food*). Nadat kinderen thuis avondeten gehad hadden, ondergingen ze een test waarbij bepaald werd hoeveel koekjes ze in 10 minuten aten. Op deze manier werd *eating in the absence of hunger* (EAH) bepaald. Kinderen met een of twee hoog risico allelen (A) aten significant meer koekjes dan de kinderen met het TT genotype, onafhankelijk van de BMI (Wardle et al, 2009).

Bij onderzoek naar de voedselinname wordt vaak gebruik gemaakt van dieetdagboeken die de deelnemers zelf bij moeten houden. Dit kan betekenen dat deelnemers niet exact invullen wat ze gegeten hebben. Het blijkt dat mensen met een hogere BMI vaak minder opschrijven dan zij daadwerkelijk eten, deze mensen worden ook wel *underreporters* genoemd. In onderzoek van Timpson et al is gecorrigeerd voor *underreporters*; wanneer de genoteerde inname kleiner was dan 78% van de energiebehoefte, werden deelnemers uitgesloten uit het onderzoek (Timpson et al, 2008).

Dit kan voorkomen worden door onderzoek uit te voeren in dieren. Bij muizen is de voedselinname ook getest. In een onderzoek is gebruik gemaakt van muizen met een of twee extra kopieën van het FTO gen (respectievelijk FTO-3 en FTO-4 muizen). Deze muizen werden vergeleken met wildtype

muizen (FTO-2 muizen). Gevonden werd dat FTO-3 en FTO-4 muizen meer aten dan de FTO-2 muizen, onafhankelijk van het lichaamsgewicht. Een toename van de FTO expressie leidt dus tot een toename van de voedselinname. De toename in voedselinname was minder in muizen met een hoog vet dieet vergeleken met de muizen met een standaarddieet (Church et al, 2010).

Wanneer FTO deletie plaatsvond in de hypothalamus, leidde dit tot een kleine maar significante afname in de voedselinname bij muizen. De deletie zorgt voor een relatief mild fenotype; de voedselinname verdwijnt niet volledig (McMurray et al, 2013). In muizen met een dominante puntmutatie in het FTO gen werd bij homozygote muizen een trend gezien van verminderde voedselinname (Church et al, 2009). Bij muizen met een complete deletie van het FTO gen was de absolute voedselinname onveranderd, maar werd relatieve hyperfagie waargenomen (Fischer et al, 2009). De oorzaak van de relatieve hyperfagie is onbekend; mogelijk wordt bij een complete deletie van het gen de voedselinname overgenomen door een ander gebied, waardoor de voedselinname toeneemt.

2.2 Verzadiging

In onderzoek werd gekeken naar de postprandiale honger- en verzadigingsrespons na het eten van een vastgestelde maaltijd. Hieruit bleek dat mensen met het A-allel een lagere postprandiale respons voor honger en verzadiging hadden. Dit betekent dat bij deze mensen een langzamere afname van de honger plaatsvindt en een minder snelle toename van verzadiging. Verder is in dit onderzoek gekeken naar het verband met andere genen. Gevonden werd dat de associatie tussen het FTO gen en een verminderde postprandiale respons waarschijnlijk te maken heeft met DNA methylering, aangezien een verband met het DNMT3B gen gevonden is. Het DNMT3B gen is betrokken bij de novo DNA methylering en instandhouding van methyleringspatronen na DNA replicatie. Mensen met een lage postprandiale respons hebben naast het A-allel voor het FTO gen vaak het C-allel voor het DNMT3B gen. Waarschijnlijk is bij deze mensen sprake van een afname van de DNA methylering (Den Hoed et al, 2009).

In het onderzoek van Den Hoed et al werd verder een associatie gevonden tussen het FTO gen en het LEPR gen, welke codeert voor de leptinereceptor. Mensen met het G-allel voor het LEPR gen en het A-allel voor het FTO gen hadden een verminderde verzadiging. Het G-allel is geassocieerd met verminderde leptinegevoeligheid. Uit dit onderzoek blijkt dat mensen met een verminderde leptinegevoeligheid als gevolg van het G-allel een afname in verzadiging hebben wanneer zij ook het A-allel voor het FTO gen hebben. De verlaagde verzadiging die gevonden wordt bij mensen met het FTO A-allel lijkt dus naast verlaagde DNA methylering geassocieerd te zijn met verlaagde gevoeligheid voor het vethormoon en verzadigingssignaal leptine (Den Hoed et al, 2009).

In studies met muizen is gevonden dat FTO deletie gepaard gaat met een afname van plasma leptine waarden en dat mannelijke FTO-3 muizen een toename van plasma leptine waarden vertonen (Fischer et al, 2009; Church et al, 2010). Dit zou betekenen dat het FTO gen geassocieerd is met een toename van leptine productie. In FTO-4 muizen werd echter een afname van de plasma leptine waarde gevonden ten opzichte van de FTO-2 muizen (Church et al, 2010); dit duidt op een optimum van de plasma leptine waarden. Bij mensen is een associatie gevonden tussen het A-allel en een toename van plasma leptine waarden (Andreasen et al, 2008; Rutters et al, 2011), maar dit wordt niet in elk onderzoek bevestigd (Speakman et al, 2008).

Wanneer er sprake is van *binge eating*, worden verzadigingssignalen genegeerd. *Binge eating* wordt gedefinieerd als “discrete periodes waarin de consumptie van grote hoeveelheden voedsel gepaard gaat met een gebrek aan controle” (Tanofsky-Kraff et al, 2009). In onderzoek van Tanofsky-Kraff et al is gekeken naar de associatie tussen het FTO gen en *loss of control eating* (LOC). *Loss of control eating* kan zowel plaatsvinden bij grote hoeveelheden voedsel (*binge eating*) als bij kleine hoeveelheden. LOC werd bepaald door zelfreportage en een test in het laboratorium, waarbij deelnemers zolang als ze wilden onbepaald mochten eten. Uit dit onderzoek bleek dat jongeren met tenminste 1 A-allel vaak aangaven last te hebben van LOC. Bij de test werden echter geen significante verschillen tussen de groepen gevonden in totale energie inname (Tanofsky-Kraff et al, 2009).

De neuropeptiden pro-opiomelanocortine (POMC), neuropeptide Y (NPY) en *agouti-related protein* (AgRP) spelen ook een rol bij honger en verzadiging. Bij muizen met een puntmutatie in het FTO gen werd gevonden dat het expressieniveau van het hongersignaal NPY verlaagd was vergeleken met de controles, wanneer zij onbepaald mochten eten (Church et al, 2009). Het FTO gen zou dus voor meer honger zorgen. Dit komt overeen met muizen met overexpressie van het FTO gen, waarbij juist een verhoging van het hongersignaal AgRP optreedt in mannelijke FTO-4 muizen. Bij deze muizen werden echter geen verschillen gevonden in NPY en POMC (Church et al, 2010). Bij muizen met een complete deletie van het FTO gen werden na vasten verlaagde niveaus van NPY en het verzadigingssignaal POMC gevonden (Fischer et al, 2009). De verlaging van POMC is gebruikelijk bij vasten, de verlaging van NPY niet en deze verlaging heeft waarschijnlijk te maken met deletie van het FTO gen.

2.3 Energieverbruik

Verschillende verbanden tussen het FTO genotype en energieverbruik zijn gevonden. In onderzoek is gevonden dat het energieverbruik verhoogd is in kinderen met het FTO A-allel. Met indirecte calorimetrie metingen is de *resting energy expenditure* bepaald en hieruit bleek dat deze 349 kJ hoger was in kinderen met het A-allel dan in kinderen zonder dit allel. Dit effect verdween echter na correctie voor gewicht en vetvrij lichaamsgewicht. Het gewicht en vetvrij lichaamsgewicht zijn dus de belangrijkste veroorzakers van de verhoogde *resting energy expenditure* in deze kinderen. Het totale energieverbruik en energieverbruik door fysieke activiteit waren echter ook na correctie voor gewicht groter in dragers van het A-allel (Cecil et al, 2008).

In andere onderzoeken is geen verband gevonden tussen het FTO genotype en energieverbruik. In een onderzoek van Wardle et al moesten ouders een indicatie geven van de fysieke activiteit van de kinderen. In dit onderzoek werd geen aanwijzing gevonden voor een verschil in beweging tussen de verschillende genotypen (Wardle et al, 2009). In een ander onderzoek werden FTO genotypen vergeleken met de uitleesparameters maximale zuurstof consumptie (VO₂max) en *basic metabolic rate* (BMR). Hier werd geen effect gevonden van het FTO genotype op de BMR/ VO₂max (Speakman et al, 2008).

In een onderzoek met muizen werd gevonden dat het energieverbruik hoger was in muizen met FTO deletie dan in controle muizen. De O₂ consumptie en CO₂ productie nam toe in deze muizen. Ook de warmtegeneratie steeg, wat te maken kan hebben met een verhoging van thermogenese in *brown adipose tissue* (BAT). De muizen met FTO deletie vertoonden inderdaad een toename in BAT, maar deze toename was niet significant. De resultaten uit deze studie wijzen erop dat het FTO gen in muizen zorgt voor vermindering van het energieverbruik. Verder is er sprake van een significante toename van adrenaline in de muizen met FTO deletie; dit kan gezien worden als een toename in de

sympathische activiteit. Deze muizen bewegen echter significant minder dan de normale muizen (Fischer et al, 2009). Dit komt overeen met resultaten van de muizen met een dominante puntmutatie in het FTO gen. Deze muizen hebben ook een verhoogde O₂ consumptie en CO₂ productie, maar vertonen geen verschil in fysieke activiteit ten opzichte van de controles (Church et al, 2009). In ander onderzoek met FTO deletie bij muizen wordt dit echter niet bevestigd (McMurray et al, 2013).

Bij overexpressie van FTO werden geen effecten op de spontane activiteit gevonden. Op het energieverbruik werd wel een effect gevonden; bij FTO-4 muizen was sprake van meer energieverbruik. Het genotype blijkt echter niet de factor te zijn die dit beïnvloedt. Na analyse blijkt dat een hoog vet dieet de belangrijkste oorzaak hiervoor is. Verder zijn het gewicht en de vetvrije massa factoren die het energieverbruik beïnvloeden (Church et al, 2010).

De *respiratory exchange ratio* (RER) zegt iets over het type substraat dat verbrand wordt. Een hogere RER betekent dat er meer koolhydraten/ eiwitten verbrand worden (RER = 1.0 en 0.9 respectievelijk), terwijl bij een lagere RER meer vetten verbrand worden (RER = 0.7). In onderzoek van McMurray et al werd gebruik gemaakt van muizen met een FTO deletie in de kiemcellen en muizen met FTO deletie op latere leeftijd. RER was zowel bij muizen met de deletie in de kiemcellen als bij muizen met de deletie op oudere leeftijd verlaagd (McMurray et al, 2013). Deze muizen verbranden dus meer vet. Dit in tegenstelling tot de muizen met een dominante puntmutatie in het FTO gen; bij deze muizen werd juist een verhoging van de RER waargenomen. Wanneer de muizen een hoog vet dieet kregen, nam de RER zowel in de gemuteerde muizen als in de wildtype muizen af, maar in de actieve fase bleef de RER hoger in de muizen met de puntmutatie (Church et al, 2009).

3. Perifere effecten FTO

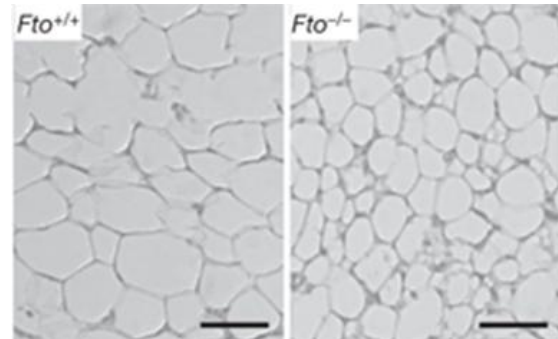
Naast de hersenen komt FTO ook tot expressie in andere delen van het lichaam. Zo is er onder andere expressie aangetoond in de spieren (Andreasen et al, 2008). FTO heeft naast centrale effecten ook perifere effecten.

3.1 Vetmassa

Het FTO gen heeft invloed op het vetweefsel. In een studie werd gevonden dat dragers van het A-allel meer lichaamsvetaccumulatie hadden. Zowel een verhoogde vetmassa als een verhoogd lichaamsvetpercentage is geassocieerd met het A-allel. De vetaccumulatie is waarschijnlijk niet alleen intra-abdominaal, maar in het gehele lichaam. De toename werd op pasgeborenen na op alle leeftijden gezien, dus vermoedelijk vindt in de vroege kindertijd de lichaamsvetaccumulatie al plaats (Andreasen et al, 2008).

Ook in humaan onderzoek van Rutters et al werd een positieve associatie gevonden tussen het A-allel en de vetmassa; kinderen met een A-allel hadden een grotere vetmassa dan kinderen met een T-allel. Dit geldt voor alle leeftijden, behalve voor 14 jaar. Op 14-jarige leeftijd is dit effect waarschijnlijk niet te zien door veranderde hormoonspiegels in het begin van de puberteit (Rutters et al, 2011). Het hebben van tenminste 1 A-allel zorgt volgens verschillende studies dus voor een verhoging van de vetmassa (Andreasen et al, 2008; Rutters et al, 2011; Tanofsky-Kraff et al, 2009; Cecil et al, 2008). In een onderzoek van Speakman et al is echter geen associatie gevonden tussen vetmassa en het FTO genotype (Speakman et al, 2008).

In onderzoek met knock-out muizen werd gevonden dat muizen met FTO deletie significant minder vetmassa en *white adipose tissue* (WAT) hadden. Ook de grootte van de adipocyten was geringer in deze muizen vergeleken met de wildtype muizen (zie figuur 2). Verder hadden FTO $-/-$ muizen veel minder vetweefsel (Fischer et al, 2009). Ook mannelijke muizen met een dominante puntmutatie in het FTO gen hadden minder vetmassa (Church et al, 2009). Bij de muizen met FTO deletie in de kiemcellen werd een reductie in vet gevonden, wat overeenkomt met eerdere studies (Fischer et al, 2009; Church et al, 2009). Wanneer de deletie van het FTO gen op latere leeftijd plaatsvond, werd echter een toename in vetmassa gevonden. Hoe dit veroorzaakt wordt is onbekend (McMurray et al, 2013).



Figuur 2. Grootte van de adipocyten in FTO $+/+$ en FTO $-/-$ muizen (Fischer et al, 2009)

Overexpressie van het FTO gen leidt tot een toename in de vetmassa; de toename is groter in muizen met een hoog vet dieet. WATs zijn zwaarder in vrouwelijke FTO-3 en FTO-4 muizen vergeleken met de controles. Bij muizen met overexpressie van het FTO gen werd zowel bij een normaal als bij een hoog vet dieet een toename van de adipocytgrootte gevonden (Church et al, 2010).

3.2 Leptine en insuline

Naast de functie van leptine als verzadigingssignaal zegt het ook iets over de vetmassa; verhoging van de vetmassa is geassocieerd met verhoging van de plasma leptine waarden. Mensen met het A-allel hebben over het algemeen een hogere vetmassa. In onderzoek van Rutters et al werd gevonden dat A-allel dragers ook hogere plasma leptine waarden hebben. Er vindt een temporele dip plaats op de leeftijd van 13/ 14 jaar, wat waarschijnlijk veroorzaakt wordt door veranderingen in de plasma leptine waarden in het begin van de puberteit (Rutters et al, 2011). De associatie tussen het A-allel en verhoogde plasma leptine waarden wordt bevestigd in ander onderzoek (Andreasen et al, 2008), terwijl ook geen associaties gevonden worden tussen het FTO genotype en plasma leptine waarden (Speakman et al, 2008).

In muizen is gevonden dat FTO gen deletie gepaard gaat met een afname van zowel plasma leptine als vetmassa (Fischer et al, 2009). Ook in muizen met een dominante puntmutatie werd een positieve correlatie gevonden tussen de plasma leptine waarde en lichaamsvet (Church et al, 2009). Een toename van de vetmassa en de plasma leptine waarde werd gevonden in FTO-3 muizen. Over het algemeen is de hoeveelheid leptine in het plasma dus gecorreleerd met de hoeveelheid vet. In FTO-4 muizen werd echter een toename van de vetmassa en een afname van de plasma leptine waarde gevonden. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het eerder genoemde optimum van de plasma leptine waarde (Church et al, 2010).

Verder is een associatie tussen het FTO gen en insulinegevoeligheid gevonden. Het is alleen niet bekend hoe deze twee factoren elkaar beïnvloeden. Aangezien expressie van het FTO gen plaatsvindt in de spieren, zou het FTO gen de glucose-opname onder invloed van insuline in de spieren kunnen beïnvloeden. Het omgekeerde is echter ook gevonden; de insulinegevoeligheid beïnvloedt het effect van het FTO gen. Een lage insulinegevoeligheid vergroot het effect van het FTO A-allel op verhoging van de BMI. Het A-allel is verder geassocieerd met een verlaagde insulinegevoeligheid (Andreasen et al, 2008). Dit komt overeen met bevindingen in muizen met overexpressie; FTO-4 muizen met een hoog vet dieet hadden een verlaagde glucosetolerantie en verhoogde plasma insulinegehalten (Church et al, 2010).

4. FTO gen en stoornissen in gewichtsregulatie

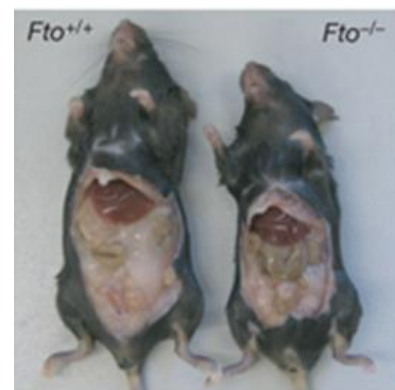
Het FTO gen is geassocieerd met de centrale en perifere gewichtsregulatie. Er zijn verschillende aandoeningen bekend waarbij de gewichtsregulatie verstoord is. Deze aandoeningen variëren van een veel te hoog gewicht (obesitas) tot een veel te laag gewicht (Anorexia Nervosa). Aangezien het FTO gen betrokken is bij de gewichtsregulatie en de energiebalans, speelt het waarschijnlijk ook een rol bij deze stoornissen.

4.1 Obesitas

Verschillende onderzoeken hebben een verband aangetoond tussen het FTO gen en obesitas (Rutters et al, 2011; Andreasen et al, 2008). Bij een BMI van 25 kg/m² of meer gesproken wordt gesproken van overgewicht en bij een BMI gelijk aan of hoger dan 30 kg/m² van obesitas (WHO, 2013). In onderzoek van Rutters et al werd gevonden dat 88% van de kinderen met overgewicht of obesitas tenminste 1 A-allel bezit. Ook werd gevonden dat kinderen met een A-allel vanaf 12 jaar een hogere BMI hadden dan kinderen met het T allel. Deze associatie is sterk over de tijd, maar vertoont een dip tussen 14 en 16 jaar, wat veroorzaakt kan worden door de eerder genoemde veranderde hormoonspiegels rond deze leeftijd (Rutters et al, 2011).

Ook in andere humane onderzoeken werd gevonden dat het hebben van tenminste 1 A-allel geassocieerd is met een hogere BMI (Tanofsky-Kraff et al, 2009; Cecil et al, 2008; Andreasen et al, 2008). Verder werd gevonden dat het A-allel geassocieerd is met een significant hoger gewicht (Cecil et al, 2008; Andreasen et al, 2008). Zo wogen homozygote A-allel dragers gemiddeld 3.3 kg meer dan niet-dragers. Verder was hun middelomtrek 2.3 cm groter en hun BMI 1.1 kg/m² groter (Andreasen et al, 2008).

In muizen werd gevonden dat zowel de FTO ^{-/-} als de FTO ^{+/-} muizen na 12 weken minder waren toegenomen in gewicht dan de FTO ^{+/+} muizen (zie figuur 3). IN FTO negatieve muizen vond een afname plaats van de vetvrije massa (Fischer et al, 2009). De muizen met FTO deletie in de kiemcellen wogen minder dan de controles, wat veroorzaakt werd door een afname in de vetvrije massa. Mannelijke muizen met een dominante puntmutatie in het FTO gen en een normaal dieet waren ook lichter dan controles, maar dit geldt niet voor de vrouwelijke muizen met een puntmutatie. De effecten van het FTO gen verschillen dus tussen de geslachten. Bij een hoog vet dieet waren de verschillen in gewicht niet significant (Church et al, 2009). De muizen met een FTO deletie tijdens de volwassenheid vertoonden eerst een afname in lichaamsgewicht, maar later werd hun lichaamsgewicht weer ongeveer gelijk aan de controles. De latere toename komt door een verhoging van de vetmassa. Er zijn ook muismodellen ontwikkeld met FTO deletie in de hypothalamus. Deze muizen vertoonden een afname van de lichaamsgewichttoename ten opzichte van de controles, wat waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een afname in de voedselinname (McMurray et al, 2013).



Figuur 3. Fenotype van een FTO ^{+/+} en FTO ^{-/-} muis (Fischer et al, 2009)

Muizen met meerdere kopieën van het FTO gen vertoonden een toename in lichaamsgewicht. Een hoog vet dieet zorgde voor een toename in lichaamsgewicht bij alle muizen, maar het effect van dit

dieet was groter in muizen met overexpressie van het FTO gen. De toename in gewicht vond al op jonge leeftijd plaats bij de FTO-4 muizen. Vrouwelijke FTO-4 muizen vertoonden een toename in vetvrije massa, maar overexpressie zorgde uiteindelijk voor een hogere *fat-to-lean mass* ratio (Church et al, 2010).

Er zijn ook onderzoeken bekend waarin geen verband gevonden werd tussen de FTO SNP en BMI/ lichaamsgewicht (Den Hoed et al, 2009; Speakman et al, 2008) In onderzoek van Speakman et al werd echter wel een trend gevonden die liet zien dat het FTO A-allel geassocieerd was met een hogere BMI wanneer alleen personen met een maximale zuurstofopname van minder dan 27 ml O₂/ kg/ min gebruikt werden in de analyse (Speakman et al, 2008). Verder werd gevonden dat het effect van het FTO genotype op de BMI beïnvloed wordt door de fysieke activiteit. In homozygote A-allel dragers is fysieke inactiviteit geassocieerd met een BMI toename (Andreasen et al, 2008)

4.2 Anorexia Nervosa/ Boulimia Nervosa

Anorexia Nervosa en Boulimia Nervosa zijn eetstoornissen die gepaard gaan met verlies van lichaamsgewicht. Anorexia Nervosa wordt in de DSM IV als volgt gedefinieerd: zelf-uithongering en weigering om op een minimaal normaal lichaamsgewicht te blijven. Wanneer mensen herhaaldelijk last hebben van *binge eating* en dit vaak opgevolgd wordt door vrijwillig overgeven of laxeermiddelen/ diuretica nemen, wordt er gesproken van Boulimia Nervosa (Hoek, 2006).

In een onderzoek van Müller et al werd gekeken of er een associatie is tussen het FTO gen en Boulimia Nervosa of Anorexia Nervosa. Hieruit bleek dat het A-allel, wat ook wel gezien wordt als het obesitas hoog risico allel, geassocieerd is met Boulimia Nervosa. Dit zou verklaard kunnen worden door het feit dat obesitas een risico is voor het ontwikkelen van Boulimia Nervosa; mensen met een A-allel hebben zowel een hoger risico op obesitas als op Boulimia Nervosa (Müller et al, 2012).

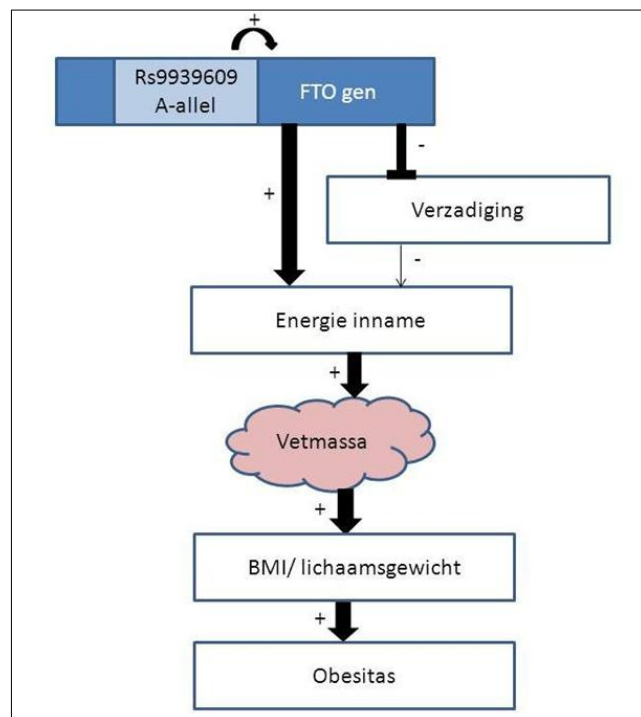
Ook werd een associatie gevonden tussen het A-allel van de rs9939609 SNP en Anorexia Nervosa. Na uitsluiting van de mannen werd deze associatie nog steeds gevonden. Dat er zowel voor Anorexia Nervosa als Boulimia Nervosa een associatie gevonden werd met het A-allel kan verklaard worden door de instabiliteit van eetstoornissen. Bij een eetstoornis vindt vaker wisseling plaats tussen verschillende subtypes van de stoornis, maar er kan ook een overgang naar een andere eetstoornis plaatsvinden (Wolter et al, 2009). Er zijn gevallen bekend die na Anorexia Nervosa Boulimia Nervosa ontwikkelden. De omgekeerde transitie kan ook plaatsvinden, maar dit komt minder vaak voor. Dit zou kunnen betekenen dat mensen met een A-allel meer kans hebben op zowel Anorexia Nervosa als Boulimia Nervosa (Müller et al, 2012).

In een ander onderzoek is echter geen associatie gevonden tussen het FTO gen en Anorexia Nervosa. In dit onderzoek werden Anorexia patiënten uit verschillende databases vergeleken met controles. Gekeken werd naar verschillende SNPs van het FTO gen en fenotypes van de mensen. De volgende fenotypes die geassocieerd zijn met eetstoornissen werden onder andere onderzocht: leedvermijndend/ prikkelzoekend/ bang om fouten te maken/ angstig/ obsessief en compulsief. Er is geen bewijs gevonden voor een associatie tussen het FTO genotype en eetstoornis fenotypes (Jonassaint et al, 2011).

5. Discussie en conclusie

De verhoging van de energie inname is een belangrijke oorzaak van de associatie tussen het A-allel en obesitas. Het FTO A-allel is geassocieerd met een verhoging van de hoeveelheid vet, energie en voedsel met een hogere hedonische waarde die wordt gegeten (Timpson et al, 2008; Tanofsky-Kraff et al, 2009; Cecil et al, 2008; Wardle et al, 2009). In muizen is gevonden dat FTO deletie in de hypothalamus gepaard gaat met een verminderde voedselinname, terwijl verhoogde expressie van het FTO gen zorgt voor een toename in de voedselinname (McMurray et al, 2013; Church et al, 2010). Complete deletie van het FTO gen leidt echter tot relatieve hyperfagie; hoe dit komt is onbekend (Fischer et al, 2009). Zowel het A-allel als verhoogde expressie van het FTO gen zorgen dus voor een verhoging van de voedselinname. Aangezien SNP rs9939609 in een intron van het FTO gen ligt, zou het de expressie van het FTO gen kunnen beïnvloeden. De resultaten uit de verschillende studies wijzen erop dat het FTO SNP rs9939609 A-allel zorgt voor verhoogde expressie van het FTO gen; op deze manier wordt de voedselinname verhoogd. Een model hiervan is weergegeven in figuur 4.

De energie inname is ook na correctie voor de BMI hoger in personen met het A-allel, wat betekent dat de verhoogde energie inname niet komt door een grotere energiebehoefte van mensen met het A-allel. Dit wijst op een direct effect van het A-allel op verhoging van de energie inname (Timpson et al, 2008). Naast een direct effect van het A-allel op de energie inname is in figuur 4 ook een indirect effect te zien; het A-allel en verhoogde expressie van het FTO gen zijn geassocieerd met verlaagde verzadiging, waardoor de energie inname toeneemt. De verlaagde verzadiging is aangetoond in mensen met het A-allel; zij hadden een verlaagde postprandiale honger- en verzadigingsrespons. Bij deze mensen is waarschijnlijk sprake van verlaagde DNA methylatie oftewel hypomethylatie (Den Hoed et al, 2009). Hypomethylatie zou een oorzaak kunnen zijn van de toename in gewicht, aangezien hypermethylerende dieetsupplementen gewichtstoename bij muizen voorkomen (Waterland et al, 2008). Dat de verzadiging niet volledig verdwijnt, is aangetoond in muizen met verhoogde expressie van het FTO gen. Deze muizen aten meer dan de wildtype muizen, maar deze toename was minder wanneer zij een hoog vet dieet kregen dan bij een normaal dieet. Er is dus nog wel sprake van



Figuur 4. Mogelijk verband tussen het A-allel en obesitas. Het A-allel stimuleert het FTO gen, waardoor de energie inname wordt verhoogd. Dit gebeurt zowel direct als via een afname van de verzadiging. Verhoogde energie inname zorgt voor een verhoging van de vetmassa, wat leidt tot een verhoogde BMI, een verhoogd lichaamsgewicht en uiteindelijk obesitas.

regulatie, maar de setpoint is verhoogd waardoor deze muizen minder snel verzadigd zijn (Church et al, 2010).

De afname in verzadiging zou kunnen ontstaan door een afname in leptinegevoeligheid of in plasma leptine. Gevonden is dat FTO-4 muizen een afname in plasma leptine waarden vertonen, waardoor deze muizen meer honger hebben en meer eten. De vetmassa is niet meer gecorreleerd met de plasma leptine waarden, wat waarschijnlijk komt doordat het optimum van de plasma leptine waarden bereikt is (Church et al, 2010). Hiernaast is gevonden dat mensen met het A-allel en FTO-3 muizen verhoogde plasma leptine waarden hebben (Andreasen et al, 2008; Rutters et al, 2011; Church et al, 2010). Bij muizen met FTO deletie wordt een verlaging van plasma leptine waarden gevonden (Fischer et al, 2009). Dit zou betekenen dat alleen bij erg hoge expressie van het FTO gen (FTO-4 muizen) een afname van de plasma leptine waarde optreedt. Bij minder hoge expressie van het FTO gen zijn de plasma leptine waarden normaal en zou de afname van verzadiging op kunnen treden door verhoging van de hongersignalen NPY en AgRP (Church et al, 2009; Church et al, 2010; Fischer et al, 2009).

De verhoogde energie inname kan uiteindelijk leiden tot obesitas (zie figuur 4). Het FTO A-allel is bij mensen naast een verhoogde energie inname op enkele studies na (Speakman et al, 2008) namelijk geassocieerd met een verhoogde vetmassa, BMI en een verhoogd lichaamsgewicht (Andreasen et al, 2008; Rutters et al, 2011; Tanofsky-Kraff et al, 2009; Cecil et al, 2008). Dit komt overeen met de resultaten van muizen met overexpressie van het FTO gen: overexpressie leidt tot een toename in de vetmassa, WAT, adipocytgrootte en lichaamsgewicht. Deletie van het FTO gen gaat gepaard met een afname hiervan (Church et al, 2010; Fischer et al, 2009; McMurray et al, 2013; Church et al, 2009). De afname van het vetweefsel bij muizen met FTO deletie heeft mogelijk te maken met de verhoogde lipolyse onder invloed van de sympathische activiteit. FTO deletie gaat bij muizen namelijk gepaard met een verhoogde sympathische activiteit (Fischer et al, 2009; Church et al, 2009). Daarnaast werd ook verminderde insulinegevoeligheid, wat vaak optreedt bij obesitas, gevonden in muizen met overexpressie van het FTO gen en mensen met het A-allel (Church et al, 2010; Andreasen et al, 2008).

Er zijn echter ook onderzoeken waarin geen verband gevonden werd tussen het FTO A-allel en BMI/lichaamsgewicht (Den Hoed et al, 2009; Speakman et al, 2008). Deze onderzoeken maakten gebruik van kleinere groepen dan andere onderzoeken, waardoor geen effect gevonden kan zijn. De BMI hangt namelijk van veel verschillende factoren af en daardoor wordt het effect van het FTO gen op de BMI mogelijk pas duidelijk in grote samples. Daarnaast is gevonden dat fysieke inactiviteit en een lage insulinegevoeligheid het effect van het FTO genotype op de BMI vergroot (Andreasen et al, 2008). Mogelijk is het effect van het A-allel op de BMI niet te zien is in mensen met een goede conditie (Speakman et al, 2008).

Het FTO gen heeft ook invloed op het energieverbruik, maar het verband hiertussen verschilt veel tussen de studies. In mensen werd zowel geen associatie als een verband tussen het A-allel en een verhoogd energieverbruik gevonden (Cecil et al, 2008; Speakman et al, 2008; Wardle et al, 2009). In muizen met overexpressie van het FTO gen is ook een toename van het energieverbruik gevonden, maar na analyse bleek het genotype niet de belangrijkste veroorzaker hiervan te zijn (Church et al, 2010). In muizen met FTO deletie is echter ook een toename van het energieverbruik gevonden, wat waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een verhoging van de sympathische activiteit (Fischer et al, 2009; Church et al, 2009). Dit zou betekenen dat het FTO gen in muizen geassocieerd is met

vermindering van het energieverbruik en op deze manier kan zorgen voor gewichtstoename, maar dit wordt niet bevestigd in elk onderzoek (McMurray et al, 2013). Ook met betrekking tot de *respiratory exchange ratio* verschilt de associatie met het FTO gen tussen de studies (McMurray et al, 2013; Church et al, 2009).

Aangezien de resultaten met betrekking tot het energieverbruik veel verschillen tussen muizen en mensen, is het de vraag of muizen in dit geval een goed model zijn om onderzoek mee te doen. Het is bekend dat complete deletie van het FTO gen in muizen leidt tot een extremer fenotype dan bij mensen met een risico allel gevonden wordt. Daarom zijn muizen met een puntmutatie in het FTO gen mogelijk een beter model voor onderzoek naar de humane FTO variant dan muizen met complete FTO deletie (Church et al, 2009). Daarnaast is gevonden dat de leeftijd bij FTO deletie en het geslacht de associatie tussen het FTO gen en obesitas beïnvloeden. In muizen met FTO deletie op latere leeftijd werd namelijk geen verschil gevonden in het gewicht ten opzichte van de controle muizen. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de vergrote vetmassa bij deze muizen, maar de oorzaak hiervan is onbekend (McMurray et al, 2013). Verder werd gevonden dat mannelijke muizen met een dominante puntmutatie in het FTO gen lichter waren dan wildtype muizen, terwijl dit verschil niet werd gevonden bij vrouwelijke muizen (Church et al, 2009). Er is sprake van verschillen tussen de geslachten, wat vaker gezien wordt in muismodellen voor obesitas (Wang et al, 2006). In vervolgonderzoek moet dus meer rekening gehouden worden met geslachts- en leeftijdsverschillen.

Naast obesitas is het A-allel ook geassocieerd met Anorexia en Boulimia Nervosa (Müller et al, 2012), wat tegenstrijdig lijkt met de associatie met de verhoging van de energie inname. De verhoging van het energieverbruik die gevonden is in mensen met het A-allel zou te maken kunnen hebben met deze stoornissen, maar dit moet aangetoond worden in experimentele studies. Het verband tussen Anorexia Nervosa en het FTO gen wordt echter ook niet bevestigd in onderzoek van Jonassaint et al, maar dit kan te maken hebben met de relatief kleine sample en de beperkte fenotypes die onderzocht zijn. Verder is in deze studie niet gekeken naar rs9939609 (Jonassaint et al, 2011).

Het FTO gen heeft dus zowel centrale als perifere effecten; het verlaagt de verzadiging en vergroot de energie inname en de vetmassa. Daarnaast heeft het effect op het energieverbruik, leptine en insuline, maar meer onderzoek moet uitwijzen wat deze effecten precies zijn. Het FTO rs9939609 A-allel is geassocieerd met een verhoging van de vetmassa, het gewicht en de BMI, waardoor de associatie met obesitas ontstaat. De belangrijkste oorzaak hiervan is voor zover nu bekend de vergrote energie inname. Het A-allel zorgt waarschijnlijk voor activatie van het FTO gen, waardoor de energie inname vergroot wordt. De vergroting van de energie inname kan direct plaatsvinden of via afname van de verzadiging. Remming van het FTO gen zou een nieuwe therapie kunnen zijn voor obesitas. Er moet echter eerst gezocht worden naar passende (dier)modellen. Wanneer goede modellen gevonden zijn voor het FTO A-allel in mensen, kan meer onderzoek gedaan worden naar de werking van het FTO gen. Hierdoor zal duidelijk worden of remming van het FTO gen daadwerkelijk een goede therapie is voor obesitas en waarom het A-allel ook geassocieerd is met Anorexia en Boulimia Nervosa.

6. Referenties

- Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, Torekov SS, Wegner L, Andersen G, Nielsen AL, Albrechtsen A, Borch-Johnsen K, Rasmussen SS, Clausen JO, Sandbaek A, Lauritzen T, Hansen L, Jørgensen T, Pedersen O, Hansen T. 2008. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*. 57(1):95-101
- Anselme I, Laclef C, Lanaud M, Rütther U, Schneider-Maunoury S. 2007. Defects in brain patterning and head morphogenesis in the mouse mutant Fused toes. *Dev Biol*. 304(1):208-20
- Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CN. 2008. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med*. 359(24):2558-66
- Cheung MK, Yeo GS. 2011. FTO Biology and Obesity: Why Do a Billion of Us Weigh 3 kg More? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2:4
- Church C, Lee S, Bagg EA, McTaggart JS, Deacon R, Gerken T, Lee A, Moir L, Mecinović J, Quwailid MM, Schofield CJ, Ashcroft FM, Cox RD. 2009. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated FTO gene. *PLoS Genet*. 5(8):e1000599
- Church C, Moir L, McMurray F, Girard C, Banks GT, Teboul L, Wells S, Brüning JC, Nolan PM, Ashcroft FM, Cox RD. 2010. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity. *Nat Genet*. 42(12):1086-92
- Den Hoed M, Westerterp-Plantenga MS, Bouwman FG, Mariman EC, Westerterp KR. 2009. Postprandial responses in hunger and satiety are associated with the rs9939609 single nucleotide polymorphism in FTO. *Am J Clin Nutr*. 90(5):1426-32
- Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, Carlsson LM, Kiess W, Vatin V, Lecoœur C, Delplanque J, Vaillant E, Pattou F, Ruiz J, Weill J, Levy-Marchal C, Horber F, Potoczna N, Hercberg S, Le Stunff C, Bougnères P, Kovacs P, Marre M, Balkau B, Cauchi S, Chèvre JC, Froguel P. 2007. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*. 39(6):724-6
- Fischer J, Koch L, Emmerling C, Vierkotten J, Peters T, Brüning JC, Rütther U. 2009. Inactivation of the Fto gene protects from obesity. *Nature*. 458(7240):894-8
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. 2007. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 316(5826):889-94
- Gerken T, Girard CA, Tung YC, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS, Yeo GS, McDonough MA, Cunliffe S, McNeill LA, Galvanovskis J, Rorsman P, Robins P, Prieur X, Coll AP, Ma M, Jovanovic Z, Farooqi IS,

Sedgwick B, Barroso I, Lindahl T, Ponting CP, Ashcroft FM, O'Rahilly S, Schofield CJ. 2007. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*. 318(5855):1469-72

Haworth CM, Carnell S, Meaburn EL, Davis OS, Plomin R, Wardle J. 2008. Increasing heritability of BMI and stronger associations with the FTO gene over childhood. *Obesity*. 16(12):2663-8

Hoek HW. 2006. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr.Opin.Psychiatry*. 19(4): 389-394

Jonassaint CR, Szatkiewicz JP, Bulik CM, Thornton LM, Bloss C, Berrettini WH, Kaye WH, Bergen AW, Magistretti P, Strober M, Keel PK, Brandt H, Crawford S, Crow S, Fichter MM, Goldman D, Halmi KA, Johnson C, Kaplan AS, Klump KL, La Via M, Mitchell JE, Rotondo A, Treasure J, Woodside DB. 2011. Absence of association between specific common variants of the obesity-related FTO gene and psychological and behavioral eating disorder phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 156B(4):454-61

Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. 2008. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 32(9):1431-7

Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. 1997. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet*. 27(4):325-51

Mc Cullough AJ. 2011. Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA. *Journal of Digestive Diseases*. 12: 333–340

McMurray F, Church CD, Larder R, Nicholson G, Wells S, Teboul L, Tung YC, Rimmington D, Bosch F, Jimenez V, Yeo GS, O'Rahilly S, Ashcroft FM, Coll AP, Cox RD. 2013. Adult onset global loss of the fto gene alters body composition and metabolism in the mouse. *PLoS Genet*. 9(1):e1003166

Müller TD, Greene BH, Bellodi L, Cavallini MC, Cellini E, Di Bella D, Ehrlich S, Erzegovesi S, Estivill X, Fernández-Aranda F, Fichter M, Fleischhaker C, Scherag S, Gratacòs M, Grallert H, Herpertz-Dahlmann B, Herzog W, Illig T, Lehmkuhl U, Nacmias B, Ribasés M, Ricca V, Schäfer H, Scherag A, Sorbi S, Wichmann HE, Hebebrand J, Hinney A. 2012. Fat mass and obesity-associated gene (FTO) in eating disorders: evidence for association of the rs9939609 obesity risk allele with bulimia nervosa and anorexia nervosa. *Obes Facts*. 5(3):408-19

Rutters F, Nieuwenhuizen AG, Bouwman F, Mariman E, Westerterp-Plantenga MS. Associations between a single nucleotide polymorphism of the FTO Gene (rs9939609) and obesity-related characteristics over time during puberty in a Dutch children cohort. 2011. *J Clin Endocrinol Metab*. 96(6):E939-42

Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. 2008. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity*. 16(8):1961-5

Stratigopoulos G, Padilla SL, LeDuc CA, Watson E, Hattersley AT, McCarthy MI, Zeltser LM, Chung WK,

- Leibel RL. 2008. Regulation of Fto/Ftm gene expression in mice and humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 294(4):R1185-96
- Tanofsky-Kraff M, Han JC, Anandalingam K, Shomaker LB, Columbo KM, Wolkoff LE, Kozlosky M, Elliott C, Ranzenhofer LM, Roza CA, Yanovski SZ, Yanovski JA. 2009. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. *Am J Clin Nutr.* 90(6):1483-8
- Timpson NJ, Emmett PM, Frayling TM, Rogers I, Hattersley AT, McCarthy MI, Davey Smith G. 2008. The fat mass- and obesity-associated locus and dietary intake in children. *Am J Clin Nutr.* 88(4):971-8
- Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. 2012. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet.* 90(1):7-24
- Wang S, Yehya N, Schadt EE, Wang H, Drake TA, Lusis AJ. 2006. Genetic and genomic analysis of a fat mass trait with complex inheritance reveals marked sex specificity. *PLoS Genet.* 2(2):e15
- Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, Plomin R. 2009. The FTO gene and measured food intake in children. *Int J Obes (Lond).* 33(1):42-5
- Waterland RA, Travisano M, Tahiliani KG, Rached MT, Mirza S. 2008. Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity. *Int J Obes (Lond).* 32(9):1373-9
- Wolter H, Schneider N, Pfeiffer E, Lehmkuhl U. 2009. Diagnostic crossover from obesity to atypical anorexia nervosa - a case report. *Obes Facts.* 2(1):52-3
- World Health Organization. 2013. Obesity. Beschikbaar via: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>. Geraadpleegd op: 28-06-2013.