

Asociación de la presencia de polimorfismos con obesidad en adultos de Latinoamérica.

Ramírez Villada Sofía , González Vélez Felipe¹, Astudillo Muñoz Elcy Yaned², Muñoz Pérez Diana Maria¹.

RESUMEN

La obesidad es considerada una enfermedad multifactorial. El aumento de su prevalencia se debe principalmente cambios en el estilo de vida y a factores genéticos. **Objetivo:** Evaluar la presencia de variantes genéticas que puedan explicar la obesidad en población latinoamericana. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de artículos de investigación y ensayos clínicos publicados en inglés, portugués y español que evaluaron la presencia de polimorfismos relacionados con la obesidad y el sobrepeso con o sin intervención dietética en adultos en Latinoamérica. Los estudios encontrados se tribuyen a 5 países Latinos como Brasil, México, Chile, Colombia, Venezuela. La búsqueda de bibliografía se realizó en bases de datos electrónicas incluyendo artículos publicados desde el año 2014. Quince estudios cumplieron con los criterios de inclusión, para un total de 2742 participantes. **Resultados:** El polimorfismo Pro12Ala presente en el gen PPAR γ se asocio con un mayor IMC, masa grasa y presión arterial sistólica en una población brasileña, en México se asoció a un aumento en los niveles de insulina, triglicéridos e índice HOMA, igualmente a una mayor probabilidad de presentar obesidad central. Las variantes rs9939609 y rs3751812 del gen FTO no se asociaron con obesidad en Brasil, por el contrario en México y Chile se asociaron con resistencia a la insulina. En Colombia y Venezuela la variante rs2167270 del gen LEP , no se asoció con el IMC. **Conclusión:** Los polimorfismos FTO y PPAR y fueron los más estudiados en la población latinoamericana, sin embargo, los resultados no fueron contundentes. Igualmente la presencia de variantes alélicas en otros genes podrían representar un mayor riesgo de desarrollar obesidad en la población latinoamericana. Una dieta saludable podría atenuar las consecuencias de la presencia de alguno o varios de estos polimorfismos en personas con obesidad.

Palabras clave: Polimorfismo, obesidad, salud

1. Semillero Nutrigen. Programa Nutrición y Dietética. Universidad Libre Pereira. Correo Electrónico: dianam.munozp@unilibre.edu.co
2. Semillero Nutrición y Salud. Grupo gerencia del cuidado. Universidad Libre Pereira. Correo Electrónico: elcyy.astudillom@unilibre.edu.co

Association of the presence of polymorphisms with obesity in adults in Latin America

ABSTRACT

Obesity is considered a multifactorial disease. The increase in its prevalence is mainly due to changes in lifestyle and genetic factors. **Objective:** To evaluate the presence of genetic variants that can explain obesity in the Latin American population. **Methodology:** A systematic review of research articles and clinical trials published in English, Portuguese and Spanish that evaluated the presence of polymorphisms related to obesity and overweight with or without dietary intervention in adults in Latin America was carried out. The studies found are attributed to 5 Latin countries such as Brazil, Mexico, Chile, Colombia, Venezuela. The literature search was performed in electronic databases including articles published since 2014. Fifteen studies met the inclusion criteria, for a total of 2742 participants.

Results: The Pro12Ala polymorphism present in the PPAR γ gene was associated with a higher BMI, fat mass and systolic blood pressure in a Brazilian population, in Mexico it was associated with an increase in insulin levels, triglycerides and HOMA index, as well as a greater probability of have central obesity. The variants rs9939609 and rs3751812 of the FTO gene were not associated with obesity in Brazil, on the contrary, in Mexico and Chile they were associated with insulin resistance. In Colombia and Venezuela, the rs2167270 variant of the LEP gene was not associated with BMI. **Conclusion:** The FTO and PPAR γ polymorphisms were the most studied in the Latin American population, however, the results were not conclusive. Likewise, the presence of allelic variants in other genes could represent a greater risk of developing obesity in the Latin American population. A healthy diet could mitigate the consequences of the presence of one or more of these polymorphisms in people with obesity

Key Words: Polymorphism, obesity, health

INTRODUCCIÓN.

La obesidad y el sobrepeso se definen por la Organización Mundial de la salud (OMS) como una acumulación excesiva de grasa que resulta perjudicial para la salud, esto debido a un desbalance energético entre las calorías consumidas y las gastadas. Actualmente es considerada una pandemia con implicaciones a nivel familiar, personal y gubernamental. Según la OMS en el año 2016, más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso, de los cuales más de 700 millones eran obesos, el 39% de los adultos (un 39% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían sobrepeso, y alrededor del 13% de la población mundial eran obesos. (1)

Es una enfermedad multifactorial, ya que están implicados factores genéticos, ambientales, metabólicos y endocrinos. Algunas de las patologías endocrinas asociadas son: hipotiroidismo, Síndrome de Cushing, hipogonadismos y las lesiones hipotalámicas que se asocian a la hiperfagia.(2). La acumulación excesiva de grasa también puede generar alteraciones secundarias de la regulación, metabolización y secreción de diferentes hormonas. Por lo cual, se considera como una enfermedad crónica multifactorial en su origen y por lo tanto se manifiesta con variedad de fenotipos.(3)

Aunque el aumento en la frecuencia de la obesidad se debe principalmente a los cambios ambientales, es decir, a estilos de vida sedentarios y dietas altas en calorías, los factores genéticos podrían explicar

el 67% de la varianza del índice de masa corporal (IMC).(4)

El proyecto genoma humano finalizado en el año 2003 influyó de manera importante la ciencia de la Nutrición, permitiendo la identificación de distintos polimorfismos asociados con el desarrollo de la obesidad y de las comorbilidades asociadas. (5)

Un polimorfismo se define como una variación en un único nucleótido de la cadena de ADN que en el caso de la predisposición a la obesidad están involucrados en el control de la ingesta y el metabolismo energético. A través de estudios de asociación del genoma completo (GWAS: genoma-wide association studies) se han reportado alrededor de 130 lugares específicos del genoma humano vinculados con el desarrollo de la obesidad. (5)

Estudios previos han mostrado esta asociación: el gen LEP codifica y regula la producción de leptina, una citocina secretada por los adipocitos que envía señales del estado energético corporal y que, por lo tanto, actúa como un marcador de saciedad ante el hipotálamo. Una mutación en el gen LEPR puede ocasionar una deficiencia de leptina congénita, lo cual interfiere con el proceso de señalización característico de la hormona. Lo anterior da pie al aumento desmedido del apetito y, por lo tanto, a la obesidad.(6)

Fany y colaboradores (2013) encontraron que la presencia de un polimorfismo en el

gen MC4R (Receptor de Melanocortina-4), el cual participa en la regulación del peso corporal disminuyendo la ingesta de alimentos y el gasto energético, está asociado al desarrollo de la obesidad. (7)

En distintas poblaciones, igualmente se ha encontrado asociación entre polimorfismo en el gen FTO y fenotipos relacionados directa e indirectamente con la obesidad como altas cifras de presión arterial, incrementado IMC, aumentado porcentaje de masa grasa, y altos niveles de insulina en ayunas, entre otros. (8)

Esta revisión tiene como objetivo evaluar la presencia de variantes genéticas que puedan explicar la obesidad en población latinoamericana.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en dos bases: Science Direct y Pub Med con los términos “Polymorphism, Genetic AND “Obesity” AND “Diet”, se eligieron los estudios más relevantes publicados en los últimos cinco años, la búsqueda se limitó a artículos de investigación y ensayos clínicos, el idioma se limitó al inglés, portugués y español; se utilizaron filtros adicionales como: humanos, y población > de 18 años.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron solamente ensayos clínicos, artículos de investigación, estudios

transversales y, de casos y controles que incluyeran adultos mayores de 18 años, en donde se evaluara la presencia de polimorfismos relacionados con la obesidad y sobrepeso. Estudios con o sin intervenciones dietéticas.

Se excluyeron revisiones, estudios realizados con niños, en animales y los estudios cuya población no fuera Latinoamericana

RESULTADOS

Como se muestra en el Anexo 1. Las investigaciones en este campo han venido aumentando en las últimas décadas mostrando la relevancia del tema y la necesidad de entender predisposiciones genéticas en el desarrollo de la obesidad (Anexo 1).

BÚSQUEDA DE LA LITERATURA.

Se encontraron en las dos bases de datos 135 estudios, de los cuales fueron excluidos 120, quedando 15 para el análisis de esta revisión. (Figura 2)

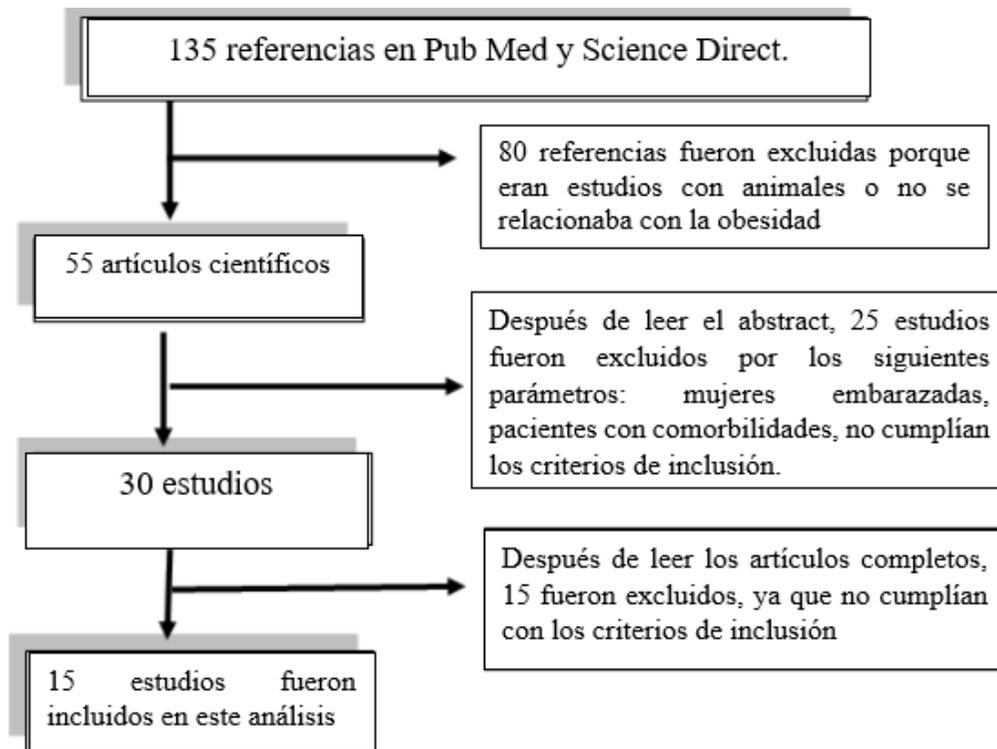


Figura 2. Flujograma búsqueda de la literatura

muestra varió de 37 a 409 individuos para un total de 2742 participantes.

Búsqueda de la literatura

Se encontraron un total de 135 estudios en las bases de datos utilizadas; Pub Med y Science Direct, de ellos, solo 15 cumplieron con los criterios de inclusión y figuraron un total de 2742 participantes.

Tipos de intervención:

De los 15 estudios, 4 realizaron intervención dietética, mientras que los 11 restantes fueron estudios transversales. Los resultados obtenidos se agruparon teniendo en cuenta lo hallado en cada país.

Características y estudios seleccionados

Como se muestra en la Tabla 1 se incluyeron 15 estudios en este análisis, se tuvieron en cuenta estudios con y sin intervención dietética. Los estudios encontrados corresponden a 5 países latinoamericanos (Brasil, México, Venezuela, Chile y Colombia). En esta población se encontraron polimorfismos asociados con la obesidad en 13 genes. El tamaño de la

- **Brasil**

De los 15 estudios 4 fueron realizados en Brasil con 588 participantes, de estos 4 solo uno tuvo intervención dietética: Cavalho Lisboa y col. (2020)(9), evaluaron la presencia del polimorfismo C677T (rs1801133) el gen MTHFR y realizaron una intervención con la dieta recomendada por la AHA (American Heart Association) durante dos meses. Este polimorfismo

está asociada con la acumulación de grasa corporal y los niveles de homocisteína incrementados, lo que conlleva a la activación de procesos inflamatorios. En este estudio se encontró que un consumo de 191 µg/dde folato proveniente de la dieta, disminuyó los parámetros inflamatorios en individuos con el fenotipo TT, teniendo en cuenta que este ocasiona déficit de folato.

En los otros estudios se evaluaron 5 variantes adicionales; Dos Santos Rodrigues y col. (2018)(10) encontraron que los portadores del alelo Pro12Ala en el gen PPAR γ tenían mayor índice de masa corporal (IMC), y masa grasa y presión arterial sistólica (PAS) más altas; por el contrario no encontraron ninguna relación entre el polimorfismo del gen IL6 con índices de adiposidad ; E. O. Chielle y colaboradores (2016) (11), analizaron el polimorfismo (Ile105Val) en el gen GSTP1 y sugieren una asociación entre el alelo G (genotipos AG y GG) y la obesidad. Por último Cruz Lunardi y col. (2015)(12). estudiaron dos variantes en el gen FTO (rs9939609 y rs1861868) y no encontraron asociación con la obesidad, concluyen que la presencia de estas variantes en el gen FTO no son un determinante de los fenotipos relacionados con la adiposidad en una muestra de mujeres adultas mayores.

- **México**

Cinco estudios fueron realizados en México con 663 participantes, 2 fueron estudios de casos y controles, 1 cuasi- experimental y 2 con un diseño transversal.

Aguayo-Armendáriz y colaboradores. (2018) (13) y Martínez-Martínez (2018) (14) analizaron el gen PPAR γ , con variantes diferentes: la variante Pro12Ala y la variante rs1801282 respectivamente. La primera involucrada tanto en la adipogénesis como en la homeostasis de la glucosa y la segunda asociada a una mayor predisposición al síndrome metabólico, en los portadores de este alelo encontraron asociación con un mayor riesgo de alteración de los niveles de insulina y de lípidos y triglicéridos influyendo en el índice HOMA (Evaluación del modelo homeostático). En los portadores del alelo Pro12Ala mayor susceptibilidad a presentar obesidad central debido a la alta ingesta de energía total y de energía proveniente de ácidos grasos saturados (AGS) .

Martínez-Martínez. (2018) (14), además estudió un polimorfismo en el gen FTO encontrando una correlación positiva entre los niveles de insulina y el índice HOMA.

El estudio de Ojeda-Granados (2020) (15), fue el único de los 5 estudios con intervención dietética, que se caracterizó por ser rica en folatos (> 300 µg/d), controlada en grasas saturadas/colesterol, sin leche, rica en almidón de bajo índice, glucémico como fuente de carbohidratos y fibra. Después de 24 semanas de intervención las personas portadoras del alelo adaptativo MTHFR 677T presentaron una disminución de peso de 6,6% asociado a la masa grasa, IMC y circunferencia de cintura. Además, una disminución significativa en los valores

de glucosa e insulina y disminuyó la frecuencia de sujetos con resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y colesterol VLDL elevado.

Becerra-Morales y col. (2013)(16), estudiaron el gen AKT1 donde encontraron que en el polimorfismo rs1130214 el genotipo TT se asoció con la obesidad en adultos del occidente de México. Por último Tapia-Rivera y col, (2017) (17) encontraron una asociación entre la existencia del polimorfismo rs4285184 del gen MGAT1 y la acumulación de grasa, este proceso podría explicarse ya que este gen es fundamental en la glicosilación de proteínas en el Aparato de Golgi, que involucra varias enzimas como la monoacilglicerol aciltransferasa implicada en la absorción de la grasa alimentaria hallado en mujeres con obesidad. Por lo tanto, la presencia de este polimorfismo incrementa el riesgo de aumentar la grasa corporal asociada a la obesidad en la población mexicana.

- **Chile**

Se identificaron 3 estudios con un total de 912 participantes. En los 3 se evaluó la presencia del gen FTO, donde Villagrán y colaboradores. (2018) (8) estudiaron el polimorfismo rs9939609 mostrando una asociación positiva con un mayor consumo energético.

Mardones y col. (2018)(18) analizaron el polimorfismo rs3751812 estableciendo que este SNP está asociado a alteraciones

metabólicas como hiperinsulinemia e hiperleptinemia, que podrían predisponer al desarrollo de DM2 y síndrome metabólico en los portadores del alelo de riesgo T.

Y González Rojas y col. (2018) (4), estudiaron el polimorfismo rs17817449 que se ha asociado a un IMC elevado, aumento en la circunferencia de cintura y el % de grasa corporal. Sin embargo, en este estudio no se encontró esta asociación. Este resultado podría deberse a que no fue posible analizar los datos por sexo y genotipo (TT; TG; GG) y por sexo y modelo de dominancia T (TT + TG vs GG) ya que al grupo GG solo pertenecía un sujeto.

Teniendo en cuenta lo anterior, la asociación de los diferentes polimorfismos del gen FTO con la ingesta de energía y alteraciones metabólicas se evidencia en los estudios de Mardones y Villagrán Citar (8)

- **Colombia**

Se obtuvieron 2 estudios con un total de 435 participantes, cuyo diseño fue de casos y controles (obesos y normopeso).

El primer estudio realizado por Garavito y col. (2019) (19), analizaron la presencia de los polimorfismos en los genes LEP (rs2167270) y el LEPR (rs1137101) y el MC4R (rs17782313) en la ciudad de Barranquilla en 232 participantes. Estos polimorfismos han sido relacionados con una elevación de la presión arterial sistólica

y la disminución del colesterol HDL en personas con obesidad. Sin embargo, en este estudio no encontraron dicha asociación.

En el segundo estudio realizado por Mosquera-Heredia y col. (2014) (20), se evaluó la presencia del polimorfismo en el gen UCP2 (-866 G/A) en 203 participantes en la ciudad de Valledupar, concluyeron que el polimorfismo -866G/A del gen UCP2 se encontró en sujetos con un IMC > 25 kg/m², del ICC y de grasa central. Los igualmente mayores niveles de glicemia, triglicéridos y colesterol total. La presencia del alelo A y genotipo AA presentaron 2,9 y 5,8 veces más, el riesgo de padecer obesidad con respecto a las personas normopeso.

- **Venezuela**

Se identificó solo un estudio de corte transversal con 144 participantes con sobrepeso y obesidad, realizado por Rodríguez-Arroyo y col. (2016) (21), evaluaron la presencia de los polimorfismos en los genes LEP (rs2167270), este polimorfismo se ha asociado a la obesidad y la preferencia por el dulce; gen APOA4 (rs675 (alelos A (Trp) T (Ser)) y rs5110 (alelos G (Gln) T (His)) y rs5095 (alelos A G)), estos asociados al peso y grasa corporal. En este estudio los participantes con el polimorfismo en el gen LEP no se encontró asociación con el IMC. Sin embargo, cuando se analizaron según el genotipo se observó que en los sujetos heterocigotos GA, las variables antropométricas resultaron más

elevadas. En las personas con presencia del polimorfismo rs5110, se hallaron valores más altos de grasa corporal y del ICC.

DISCUSIÓN

En esta revisión 15 artículos cumplieron los criterios de inclusión los cuales incluyen estudios realizados en 5 países latinoamericanos (Brasil, Chile, Colombia, México y Venezuela). Estos estudios incluyeron un total de 2742 participantes siendo los polimorfismos más estudiados: FTO y el PPAR γ , los cuales son considerados un factor de riesgo para el desarrollo de la obesidad. En los estudios con intervención dietética se evidenció que aquellos que consumieron dietas ricas en folatos, frutas y verduras, a pesar de tener el polimorfismo mejoraron metabólicamente. También se analizó la presencia de otros polimorfismos en los genes: LEP, UCP, UCP2, IL6, MGAT1, APOA4 y APOE asociados a patologías relacionadas con la obesidad como diabetes, cáncer y enfermedades coronarias entre otras.

Los polimorfismos más estudiados en esta revisión fueron el FTO y PPAR γ . De los primeros genes que se han estudiado dentro del proyecto del genoma humano fue el gen FTO, el cual está directamente asociado con el índice de masa corporal. El gen FTO se encuentra en el locus 16q12.2 y codifica una enzima que separa los grupos metilo de los nucleótidos de ADN y ARN y que puede estar involucrada en procedimientos fisiológicos como el control de la

homeostasis energética, la metilación del ADN y la abiogénesis. Se ha descrito que este gen se expresa mayormente en las regiones del hipotálamo, lo que justificaría su relación con la ingesta de alimentos y el gasto energético, ya que allí se localiza el núcleo central de la homeostasis energética. Su polimorfismo rs9939609 ha sido asociado a altos valores de IMC, a un elevado peso, a una circunferencia de cintura aumentada e, indirectamente, riesgo de sufrir diabetes tipo 2 (22)(23)

También, los portadores del alelo de riesgo de este polimorfismo resultan más susceptibles a la obesidad y presentan una tendencia al consumir alimentos altos en carbohidratos y bajos en grasa. (23)(24) (25)

El gen FTO está relacionado con el aumento de masa grasa (acumulación de grasa en tejido adiposo) y a su vez es un coadyuvante para desarrollar otras enfermedades derivadas de la obesidad. (26)(27)

El gen PPAR. es un miembro de la familia de receptores nucleares del receptor activado por el peroxisoma (PPAR). Los PPAR forman heterodímeros con receptores retinoides X (RXR) y estos heterodímeros regulan la transcripción de varios genes.

Se conocen tres tipos de PPAR: PPAR-alfa, PPAR-delta y PPAR-gamma. La proteína codificada por este gen es PPAR-gamma y es un regulador de la diferenciación de los adipocitos. También, PPAR-gamma se

ha relacionado en la patología de muchas enfermedades, como la obesidad, la diabetes, la aterosclerosis y el cáncer. (13) (24)(14).

El gen UCP y UCP2 codifican para proteína desacoplante 2 esta proteína se encuentra expresada en tejido adiposo, musculo y órgano linfoide y participa en el metabolismo de lípidos y actúa disipando el gradiente de protones de la cadena de transporte de electrones en forma de calor (28)(29). Estudios sobre la UCP2 en poblaciones americanas, japoneses, indios entre otros han asociado la variante genética (Ala55Val) con un menos gasto energético y un aumento del coeficiente respiratorio. Además, se ha asociado con diabetes tipo 2 y el IMC(29)(30)(31).

Otros de los polimorfismos evaluado fue el presente en el gen LEP, este gen codifica para la Leptina. Es una hormona secretada por el adipocito que tiene una función importante en la regulación de la homeostasis energética (32). Esta hormona lleva el mensaje de saciedad al hipotálamo que el receptor de leptina (LEPR) activando en el cerebro vías de señalización que conllevan a la inhibición de la ingesta y promueven el gasto energético (33)(34).

La proteína que codifica el gen APOE es una apoproteína principal del quilomicron la cual se une a un receptor específico en el hígado y de las células periféricas. Es esencial para el catabolismo normal de las lipoproteínas que son ricas en triglicéridos

(35)(36). Las mutaciones en este gen dan como resultado disbetalipoproteinemia familiar, o hiperlipoproteinemia tipo III (HLP III), en la que el colesterol y los triglicéridos plasmáticos elevados son la consecuencia de la depuración alterada de remanentes de quilomicrones y VLDL (36)(37). Según los estudios relacionados entre la proteína codificante y el gen se ha demostrado que está estrechamente asociado con las interacciones dietéticas en especial en los micronutrientes como la vitamina D. También se ha visto reflejado en los procesos fisiológicos como la absorción y el metabolismo de los lípidos y de la glucosa lo cual transforma este gen en un precursor para el aumento de masa grasa en el cuerpo como la prevalencia de la diabetes (38)(39).

El gen de la IL-6 codifica una citoquina proinflamatoria, capaz de inducir una respuesta inflamatoria transcripcional a través del receptor alfa de la IL-6(40) (41). Se que en la obesidad se desarrolla una inflamación crónica de bajo grado y un subsecuente aumento de la IL-6 en esta revisión no se encontró asociación entre polimorfismos en el de la IL-6 con la obesidad (42).

Por otro lado, el gen AKT1 este asociado con la proteína quinasa b que juega un papel importante en la regulación del metabolismo. Según un estudio realizado por Fateme Sadat Eshaghi (43) en una población iraní demuestra una relación con varias enfermedades entre ellas la obesidad.

En esta revisión se encontró un resultado similar en una población mexicana (16).

En la búsqueda de asociaciones entre las variantes genéticas relacionada a la obesidad se encontró que el genotipo del SNP rs9939609 correspondiente al polimorfismo FTO tuvo asociación con el IMC en una población china (44), igualmente en una población italiana (45), y en población polaca (46), estos resultados son similares a los encontrados en algunos países latinoamericanos.

Una de las limitaciones de esta revisión fue que solo se buscaron estudios en dos bases de datos sumado a los pocos estudios encontrados en Latinoamérica. Se requieren más estudios con un tamaño de muestra mayor, hacen falta más estudios en la población latinoamericana específicamente en Colombia. para establecer genes candidatos asociados a un mayor riesgo de desarrollar obesidad.

CONCLUSIÓN

En esta revisión sistemática los polimorfismos FTO y PPARy fueron los más estudiados en la población latinoamericana, sin embargo, los resultados no fueron contundentes. Igualmente la presencia de variantes alélicas en otros genes podrían representar un mayor riesgo de desarrollar obesidad en la población latinoamericana.

Referencias bibliográficas

1. 5B81. 1 CIE-11 Código, 2 ICF-OB: a multidisciplinary questionnaire based on the International Classification of Functioning D and H to address disability in, 2018;54(1):119-21. obesity. EJPRM, 3 WHO Consultation on Obesity (1999: Ginebra S y OM de la S (2000). O preventing and managing the, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330> global epidemic: report of a W consultation. OM de la S. Documento de debate de la OMS (Versión de 19 de agosto del 2021) proyectos de recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la obesidad a lo largo del curso de la vida, incluidas las posibles metas. 2019;221.
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288–98.
3. Ros Pérez M, Medina-Gómez G. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinol y Nutr.* 2011;58(7):360–9.
4. Rojas AG, Becerra Muñoz S, César ;, Muñoz B, Gabriel ;, Rojas R, et al. Polimorfismo rs17817449 del Gen FTO y su Influencia en Variables Antropométricas de Jóvenes Chilenos rs17817449 Polymorphism of the FTO Gene and its Influence on Anthropometric Variables of Young Chileans. *Int J Morphol.* 2018;36(4):1280–4.
5. Corrêa TAF, Quintanilha BJ, Norde MM, Pinhel MA de S, Nonino CB, Rogero MM. Nutritional genomics, inflammation and obesity. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(3):205–22.
6. Ortega-Vega EL, Guzmán-Castañeda SJ, Campo O, Velásquez-Mejía EP, de la Cuesta-Zuluaga J, Bedoya G, et al. Variants in genes of innate immunity, appetite control and energy metabolism are associated with host cardiometabolic health and gut microbiota composition. *Gut Microbes* [Internet]. 2020;11(3):556–68. Available from: <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1619440>
7. Fani L, Bak S, Delhanty P, Van Rossum EFC, Van Den Akker ELT. The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: A systematic review of emerging pharmacological therapeutic options. *Int J Obes* [Internet]. 2014;38(2):163–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.80>
8. Marcelo Villagrán^{1, a, e,*}, Fanny Petermann-Rocha^{2, b F}, Lorena Mardones^{1, a, e}, Alex Garrido-Méndez^{3, 4, c E}, MIQUEL MARTORELL^{5, a, e}, NATALIA ULLOA^{6, a E}, JOSÉ LUIS SANTOS^{7, d, e}, FRANCISCO PÉREZ-BRAVO^{8, a E}, CARLOS CELIS-MORALES^{2, 9, c E}. Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen

FTO con la ingesta energética, macronutrientes y consumo de alcohol en población chilena. 2018;1252–60.

9. Lisboa JV de C, Ribeiro MR, Luna RCP, Lima RPA, Do Nascimento RAF, Monteiro MGCA, et al. Food intervention with folate reduces TNF- α and interleukin levels in overweight and obese women with the MTHFR C677T polymorphism: A randomized trial. *Nutrients*. 2020;12(2):1–18.
10. Dos Santos Rodrigues AP, Rosa LPS, Da Silva HD, De Paula Silveira-Lacerda E, Silveira EA. The Single Nucleotide Polymorphism PPARG2 Pro12Ala Affects Body Mass Index, Fat Mass, and Blood Pressure in Severely Obese Patients. *J Obes*. 2018;2018.
11. Chielle EO, Trott A, Da Silva Rosa B, Casarin JN, Fortuna PC, Da Cruz IBM, et al. Impact of the Ile105Val Polymorphism of the Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) Gene on Obesity and Markers of Cardiometabolic Risk in Young Adult Population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(5):335–41.
12. Lunardi CC, Pereira RW, Leite TKM, Siqueira ABM, Lima RM, De Oliveira RJ. Estudo de associação entre polimorfismos no gene FTO e composição corporal em idosas brasileiras. *Motricidade*. 2015;11(4):26–35.
13. Aguayo-Armendáriz J, Montalvo-Corral M, González-Martínez KA, Grijalva-Haro MI, Ballesteros-Vásquez MN, Caire-Juvera G, et al. Central obesity and body fat, but not body mass index, are associated with the Pro12Ala.
- 14.
15. Polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor γ gene in a population with a high consumption of saturated and trans-fatty acids. *Nutr Res [Internet]*. 2018;57:28–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.05.003>
16. Martínez-Martínez MD, Mendieta-Zerón H, Celis L, Layton-Tovar CF, Torres-García R, Gutiérrez-Pliego LE, et al. Correlation of the homeostasis model assessment index and adiponectin, leptin and insulin levels to body mass index-associated gene polymorphisms in adolescents. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018;18(3):e291–8.
17. Ojeda-Granados C, Panduro A, Rivera-Iñiguez I, Sepúlveda-Villegas M, Roman S. A regionalized genome-based mexican diet improves anthropometric and metabolic parameters in subjects at risk for obesity-related chronic diseases. *Nutrients*. 2020;12(3).
18. Eduardo Becerra-Morales, Martha Eloísa Ramos-Márquez M del CC-P. Asociación del del genotipo TT del polimorfismo rs1130214 del gen AKT1 con obesidad,

en población adulta del Occidente de México. *Rev Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2013;21(2):69–73. Available from: www.medigraphic.org.mx

19. Tapia-Rivera JC, Baltazar-Rodríguez LM, Cárdenas-Rojas MI, Álvarez A, Bustos-Saldaña R, Delgado-Enciso I, et al. Polimorfismo rs4285184 del gen MGAT1 como factor de riesgo de obesidad en la población mexicana. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(4):149–52.
20. Petermann-Rocha F, Lasserre-Laso N, Villagrán M, Mardones L, Martínez MA, Leiva AM, et al. Asociación del polimorfismo rs7903146, del gen TCF7L2, con marcadores de adiposidad y metabólicos en población chilena - resultados del estudio GENADIO. *Rev Med Chil*. 2019;147(8):965–76.
21. Garavito P, Mosquera-Heredia MI, Fang L, Payares F, Ruiz M, Arias I, et al. Polimorfismos de los genes del sistema leptina-melanocortina asociados con la obesidad en la población adulta de Barranquilla. *Biomédica*. 2020;40(2):257–69.
22. Mosquera-Heredia MI, De Armas-Daza LM, Ospino-Fernández LFJ. Estudio de asociación del polimorfismo -866 G/A del gen UCP2 con obesidad en una población de Valledupar. *Rev Ciencias la Salud*. 2014;12(2):157–67.
23. Rodríguez-Arroyo G, Paradisi I, Vivenes-Lugo M, Castro-Guerra D, Rodríguez-Larralde Á. Polimorfismos de los genes LEP, LDLR, APOA4 y sus relaciones con el sobrepeso, la obesidad y el riesgo de enfermedades crónicas en adultos del estado Sucre, Venezuela. *Biomedica*. 2016 Jan 1;36(1):78–90.
24. Mizuno TM. Fat mass and obesity associated (FTO) gene and hepatic glucose and lipid metabolism. *Nutrients*. 2018;10(11).
25. Saber-Ayad M, Manzoor S, Radwan H, Hammoudeh S, Wardeh R, Ashraf A, et al. The FTO genetic variants are associated with dietary intake and body mass index amongst Emirati population. *PLoS One*. 2019;14(10):1–12.
26. Holzapfel C, Sag S, Graf-Schindler J, Fischer M, Drabsch T, Illig T, et al. Association between single nucleotide polymorphisms and weight reduction in behavioural interventions—a pooled analysis. *Nutrients*. 2021;13(3):1–12.
27. Chmurzynska A, Muzsik A, Krzyżanowska-Jankowska P, Mądry E, Walkowiak J, Bajerska J. PPAR γ and FTO polymorphism can modulate the outcomes of a central European diet and a Mediterranean diet in centrally obese postmenopausal women. *Nutr Res* [Internet]. 2019;69:94–100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.08.005>

28. Liu S, Xiu J, Zhu C, Meng K, Li C, Han R, et al. Fat mass and obesity- associated protein regulates RNA methylation associated with depression-like behavior in mice. *Nat Commun.* 2021;12(1).
29. Ali AHA, Shkurat TP, Abbas AH. Association analysis of FTO gene polymorphisms rs9939609 and obesity risk among the adults: A systematic review and meta-analysis. *Meta Gene [Internet].* 2021;27(November 2020):100832. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100832>
30. Luglio HF, Sulistyoningrum DC, Huriyati E, Lee YY, Wan Muda WAM. The gene-lifestyle interaction on leptin sensitivity and lipid metabolism in adults: A population based study. *Nutrients.* 2017;9(7).
31. Oliveira MS, Rheinheimer J, Moehlecke M, Rodrigues M, Assmann TS, Leitão CB, et al. UCP2, IL18, and miR-133a-3p are dysregulated in subcutaneous adipose tissue of patients with obesity. *Mol Cell Endocrinol [Internet].* 2020;509(2350):110805. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110805>
32. Zurbano R, Ochoa MC, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA, Marti A, Azcona C, et al. Influencia del polimorfismo -866 G/A del gen de la UCP2 en población infantil obesa. *Nutr Hosp.* 2006;21(1):52–6.
33. Li J, Jiang R, Cong X, Zhao Y. UCP2 gene polymorphisms in obesity and diabetes, and the role of UCP2 in cancer. *FEBS Lett.* 2019;593(18):2525–34.
34. Shabana, Hasnain S. The p. N103K mutation of leptin (LEP) gene and severe early onset obesity in Pakistan. *Biol Res.* 2016;49(1):1–5.
35. Wasim M, Awan FR, Najam SS, Khan AR, Khan HN. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochem Genet.* 2016;54(5):565–72.
36. Almyah MK, Albadran AI. Screening of LEP gene polymorphisms as a risk factor for obesity and type 2 diabetes in Iraqis. *Mol Biol Res Commun.* 2019;8(4):159–65.
37. Pascual-Gamarra JM, Salazar-Tortosa DF, Labayen I, Rupérez AI, Leclercq C, Marcos A, et al. Association of UCP1, UCP2 and UCP3 gene polymorphisms with cardiovascular disease risk factors in European adolescents: the HELENA study. *Pediatr Res [Internet].* 2020;88(2):265–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-019-0735-7>
38. Arango Viana JC, Valencia AV, Páez AL, Bedoya Berrío G, Montoya Gómez N, Palacio C, et al. Prevalence of variants in the apolipoprotein e (APOE) gene in a general population of adults from an urban area of medellin (Antioquia). *Rev Colomb Psiquiatr.* 2014;43(2):80–6.

39. Huebbe P, Rimbach G. Evolution of human apolipoprotein E (APOE) isoforms: Gene structure, protein function and interaction with dietary factors. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2017;37:146–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2017.06.002>
40. Qu J, Ko C-W, Tso P, Bhargava A. Apolipoprotein A-IV: A Multifunctional Protein Involved in Protection against Atherosclerosis and Diabetes. *Cells*. 2019;8(4):319.
41. Original T, Luis DA De, Primo D, Izaola O. *Nutrición Hospitalaria*. 2021;
42. Rana BK, Flatt SW, Health DD, Pakiz B, Quintana EL, Natarajan L, et al. The IL-6 gene promoter SNP and plasma IL-6 in response to diet intervention. *Nutrients*. 2017;9(6):4–8.
43. Chmurzynska A, Muzsik A, Krzyzanowska-Jankowska P, Walkowiak J, Bajerska J. The effect of habitual fat intake, IL6 polymorphism, and different diet strategies on inflammation in postmenopausal women with central obesity. *Nutrients*. 2019;11(7).
44. Barati E, Ghazizadeh H, Sadabadi F, Kazemi E, Ferns GA, Avan A, et al. Association of the IL6 Gene Polymorphism with Component Features of Metabolic Syndrome in Obese Subjects. *Biochem Genet* [Internet]. 2019;57(5):695–708. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10528-019-09913-5>
45. Eshaghi FS, Ghazizadeh H, Kazami-Nooreini S, Timar A, Esmaily H, Mehramiz M, et al. Association of a genetic variant in AKT1 gene with features of the metabolic syndrome. *Genes Dis* [Internet]. 2019;6(3):290–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.03.002>
46. Lan N, Lu Y, Zhang Y, Pu S, Xi H, Nie X, et al. FTO – A Common Genetic Basis for Obesity and Cancer. *Front Genet*. 2020;11(November):1–12.
47. Di Renzo L, Cioccoloni G, Falco S, Abenavoli L, Moia A, Sinibaldi Salimei P, et al. Influence of FTO rs9939609 and Mediterranean diet on body composition and weight loss: A randomized clinical trial NCT01890070 NCT. *J Transl Med* [Internet]. 2018;16(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1680-7>
48. Zdrojowy-Wełna A, Bednarek-Tupikowska G, Zatońska K, Kolačkov K, Jokieli-Rokita A, Bolanowski M. The association between FTO gene polymorphism rs9939609 and obesity is sex-specific in the population of PURE study in Poland. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(1):25