



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Asociación del polimorfismo rs3751812 del gen *FTO* con marcadores de adiposidad y metabólicos en población chilena. Resultados del estudio GENADIO

Association of rs3751812 polymorphism of the FTO gene with adiposity and metabolic markers in Chilean population. Results of the GENADIO study

Lorena Mardones¹, Fanny Petermann-Rocha², María Adela Martínez-Sanguinetti³, Ana María Leiva⁴, Claudia Troncoso-Pantoja⁵, Miquel Martorell⁶, Natalia Ulloa⁷, Nicole Lasserre Laso⁸, Francisco Pérez-Bravo⁹, Carlos Celis-Morales^{2,10} y Marcelo Villagrán¹, en representación del Grupo de Investigación Epidemiology of Lifestyle and Health Outcomes in Chile (ELHOC)

¹Departamento de Ciencias Básicas. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Chile. ²BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre. Institute of Cardiovascular and Medical Sciences. University of Glasgow. Glasgow, Reino Unido. ³Instituto de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile. ⁴Instituto de Anatomía, Histología y Patología. Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile. ⁵CIEDE-UCSC. Departamento de Ciencias Clínicas y Preclínicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. ⁶Departamento de Nutrición y Dietética. Facultad de Farmacia. Universidad de Concepción. Concepción, Chile. ⁷Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología. Facultad de Farmacia y Centro de Vida Saludable de la Universidad de Concepción. Concepción, Chile. ⁸Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás. Sede Los Ángeles. Chile. ⁹Instituto de Nutrición y Tecnología de los alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago, Chile. ¹⁰Centro de Investigación en Fisiología del Ejercicio (CIFE). Universidad Mayor. Santiago, Chile

Resumen

Antecedentes: el gen *FTO* presenta las variantes genéticas que confieren el mayor riesgo de obesidad hasta ahora identificado. Se han reportado asociaciones de polimorfismos del gen *FTO* y alteraciones de marcadores metabólicos en diversas poblaciones, pero no en chilenos. El objetivo de este estudio fue investigar la asociación del polimorfismo rs3751812 con marcadores de adiposidad y metabólicos en adultos chilenos.

Métodos: se determinó el genotipo del *FTO* en 409 participantes del estudio GENADIO. Se evaluaron marcadores de adiposidad (peso corporal, índice de masa corporal [IMC], % de masa grasa y perímetro de cintura), marcadores metabólicos (glicemia, insulina, HOMA_{IR}, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, leptina, ALT, GGT, PCRus) y presión arterial. La asociación entre el genotipo *FTO* y los distintos marcadores se realizó mediante análisis de regresión lineal.

Resultados: tras ajustar los marcadores por las variables de confusión, se evidenció una asociación significativa de los genotipos de riesgo con todos los marcadores de adiposidad estudiados y con los marcadores metabólicos: insulina, HOMA_{IR}, leptina y colesterol HDL ($p < 0,05$). Para colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, ALT, GGT y PCRus, la asociación perdió significancia al ajustar por IMC.

Conclusión: este estudio revela que existe una asociación entre el polimorfismo rs3751812 del gen *FTO* con obesidad, hiperinsulinemia, hiperleptinemia y bajos niveles de colesterol HDL en la población chilena, lo que podría aumentar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo II y síndrome metabólico.

Palabras clave:

Obesidad. Diabetes mellitus tipo 2. *FTO*. rs3751812. Genética.

Abstract

Background: genetic variants of the *FTO* gene confer the highest risk of obesity identified so far. Associations between the *FTO* gene and alterations in metabolic markers have been reported in different populations but not in Chileans. The aim of this study was therefore to investigate the association of rs3751812 gene polymorphism with adiposity and metabolic markers in the Chilean adult population.

Methods: genotype of the *FTO* gene was determined in 409 participants from the GENADIO study. Adiposity markers (body weight, BMI, % fat mass and waist circumference), metabolic markers (glycemia, insulin, HOMA_{IR}, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, leptin, ALT, GGT, PCRhs) and blood pressure were measured. The association between the *FTO* genotype and the different markers was determined using linear regression analyses.

Results: there was an association between the polymorphism and all adiposity markers as well as insulin, HOMA_{IR}, leptin and HDL cholesterol ($p < 0.05$) in the fully adjusted model. For total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, ALT, GGT and PCRhs, the association disappeared after adjustment by body mass index.

Conclusion: our findings verify the association between the *FTO* rs3751812 polymorphism with obesity, hyperinsulinemia, hyperleptinemia and lower levels of HDL cholesterol in the Chilean population. These alterations could increase the risk of diabetes mellitus type II and metabolic syndrome.

Key words:

Obesity. Diabetes mellitus type 2. *FTO*. rs3751812. Genetic.

Recibido: 06/09/2018 • Aceptado: 15/11/2018

Mardones L, Petermann-Rocha F, Martínez-Sanguinetti MA, Leiva AM, Troncoso-Pantoja C, Martorell C, Ulloa N, Lasserre-Laso N, Pérez-Bravo F, Celis-Morales C, Villagrán M, en representación del Grupo de Investigación Epidemiology of Lifestyle and Health Outcomes in Chile (ELHOC). Asociación del polimorfismo rs3751812 del gen *FTO* con marcadores de adiposidad y metabólicos en población chilena. Resultados del estudio GENADIO. *Nutr Hosp* 2019;36(3):589-598

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2275>

Correspondencia:

Marcelo Villagrán. Departamento de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Av. Alonso de Ribera, 2850. Concepción, Región del Bío Bío. Chile
e-mail: marcelo.villagran@ucsc.cl

INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye uno de los principales factores de riesgo modificables para el desarrollo de patologías crónicas, entre ellas, la diabetes mellitus II (DMT2) (1). Estudios epidemiológicos evidencian que alrededor del 80% de los individuos con esta patología presentan sobrepeso u obesidad, lo que origina una serie de alteraciones fisiopatológicas que contribuyen a su desarrollo (2). Este escenario ha motivado la introducción del término “diabesidad”, que hace referencia a la estrecha relación entre estas dos patologías. En Chile, la vinculación entre la obesidad y la DMT2 se verifica a partir de los resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, donde se observa una prevalencia de un 12,3% y 31,2%, respectivamente (3), datos mayores que lo reportado en encuestas anteriores (4). Estos índices ubican a Chile como uno de los países con mayor prevalencia de obesidad y DMT2 en Latinoamérica (5).

Un estilo de vida poco saludable, caracterizado por una excesiva ingesta energética sostenida en el tiempo y falta de actividad física (AF), es uno de los principales factores asociados al aumento de la obesidad y sus comorbilidades (1,6,7). No obstante, estudios de concordancia fenotípica de gemelos revelan, además, un importante componente genético, estimado en un 70% para la obesidad y en un 35% para la DMT2 (8). Hasta ahora, los polimorfismos de nucleótido único (SNP) en el primer intrón del gen *FTO* (*fat mass and obesity associated gene*) se han definido como las variantes genéticas que confieren mayor riesgo de obesidad. En esta región se han identificado más de diez polimorfismos, entre los que destacan los SNP rs9939609 y rs3751812, correspondientes a transversiones de A por T y G por T, respectivamente (9).

Investigaciones previas han verificado ampliamente la asociación entre el SNP rs9939609 del gen *FTO* y obesidad en diversas poblaciones, incluida la chilena (10,11). Sin embargo, para otros SNP como el rs3751812, se reporta un reducido número de estudios de asociación (12). Similar situación ocurre con marcadores metabólicos relacionados con DMT2, los cuales se han asociado al SNP rs9939609 del gen *FTO* en numerosas poblaciones, pero en menor medida con el SNP rs3751812 (13-15). Considerando la ausencia de estudios de asociación de este polimorfismo del gen *FTO* con marcadores metabólicos en Chile, el objetivo de este estudio fue investigar la asociación del SNP rs3751812 del gen *FTO* con marcadores de adiposidad y metabólicos en población adulta chilena.

MATERIALES Y MÉTODOS

La muestra seleccionada comprende a 409 individuos pertenecientes al estudio GENADIO, genotipificados por SNP rs3751812 en el gen *FTO*. El proyecto GENADIO fue realizado en Chile entre los años 2009-2011 con el objetivo de evaluar la prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en Chile. La población estudiada estuvo compuesta por 409 individuos, seleccionados con un rango de edad entre 20 y 60 años, de ascen-

dencia mapuche o europea de las regiones del Biobío, Los Ríos y Metropolitana, sin historial médico de enfermedad metabólica o cardiovascular y sin prescripción de antihipertensivos ni hipoglucemiantes (16). Para la selección de participantes de ascendencia mapuche o europea y el descarte de individuos de ascendencia mestiza, se incluyeron solo aquellos cuyos apellidos paterno y materno fuesen de origen mapuche o europeo, respectivamente. Además, para la selección de mapuches, se descartaron aquellos cuyo grupo sanguíneo fuese distinto al grupo O. El reclutamiento de los participantes se realizó mediante invitaciones abiertas a la comunidad o por intermedio de organizaciones comunitarias como centros de atención de salud primaria, centros educativos o clubes sociales. El estudio contó con la aprobación de los comités de Ética de la Universidad de Chile, Universidad de Concepción y Universidad de Glasgow en Reino Unido. Todos los participantes firmaron su consentimiento informado previo a la recolección de datos.

DETERMINACIÓN DE VARIANTES ALÉLICAS DEL GEN *FTO*

Para la genotipificación del SNP rs3751812, del gen *FTO*, se obtuvo ADN genómico desde leucocitos periféricos mediante el kit QIAamp® DNA Blood Midi Kit (QIAGEN, Ltd., UK). La discriminación alélica se realizó mediante *polymerase chain reaction* (PCR) de tiempo real en termociclador ABI 7900-HT. La detección del polimorfismo rs3751812 se realizó por la metodología TaqMan® Pre-Designed SNP Genotyping Assay con sondas específicas para el SNP. Los análisis fueron realizados en duplicado, con un 98% de éxito en la determinación del genotipo.

MARCADORES DE ADIPOSIDAD

La evaluación antropométrica se realizó por personal capacitado utilizando protocolos estandarizados (17). El peso corporal y la talla fueron determinados con una balanza electrónica (Tanita® TBF 300A, USA) y tallímetro (Seca® A800, USA) con una precisión de 100 g y 1 mm, respectivamente. El perímetro de cintura (PC) fue medido con una cinta métrica no distensible (Seca® Modelo 201, USA). El estado nutricional fue clasificado en base a los puntos de corte del índice de masa corporal (IMC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para adultos: bajo peso: < 18,5 kg/m²; normal: 18,5-24,9 kg/m²; sobrepeso: 25,0-29,9 kg/m²; y obesidad: ≥ 30,0 kg/m² (18). Los valores utilizados para definir obesidad central fueron los siguientes: PC ≥ 102 y ≥ 88 cm en hombres y mujeres, respectivamente. La composición corporal se determinó mediante la medición de cuatro pliegues cutáneos (bicipital, subescapular, suprailiaco y tricípital) según los protocolos sugeridos por la Asociación Internacional de Cineantropometría (ISAK) (16). El algoritmo de Durnin y Womersley fue aplicado según el protocolo ISAK para la estimación del porcentaje de masa grasa (19).

MARCADORES METABÓLICOS Y PRESIÓN ARTERIAL

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas por punción venosa tras 10-12 horas de ayuno. La glicemia basal, el colesterol total (CT), el colesterol HDL (cHDL) y los triglicéridos (TG) se analizaron por métodos enzimáticos de punto final (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania) y las enzimas hepáticas gamma-glutamyltransferasa (GGT) y alanina aminotransferasa (ALT) se determinaron mediante ensayos de cinética enzimática (Randox Laboratories Ltd., Co. Antrim, Irlanda). El colesterol LDL (cLDL) se determinó usando la ecuación de Friedewald (20). La insulina y la leptina fueron determinadas por ELISA (Diagnostic System Labs, TX, Estados Unidos, y Linco Research Inc, St. Louis MO, Estados Unidos) y el Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance ($HOMA_{IR}$) fue determinado a través de la fórmula: $\text{insulinemia en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glicemia en ayunas } (\text{mg/dl}) / 405$. La proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) se midió mediante inmunoturbidimetría (Kamiya Biomedical, Seattle, Estados Unidos). Cada determinación fue realizada en duplicado y se registró el promedio. Las presiones arteriales sistólica (PAS) y diastólica (PAD) fueron tomadas con un tensiómetro automático en posición supina después de un periodo de diez minutos de descanso (Omron M10-IT Healthcare UK Limited, Milton Keynes, Reino Unido).

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y DE ESTILO DE VIDA

Los datos sociodemográficos (edad, sexo, zona de residencia, nivel educacional, ingresos económicos, etnia) y los datos asociados con estilos de vida, como el tabaquismo, fueron recolectados mediante encuestas validadas (16). La medición de *fitness* cardiorrespiratorio se realizó mediante Chester Step Test y el resultado de la prueba fue en *metabolic energy equivalents* (METs), siguiendo las recomendaciones descritas por Buckley et al. (21). Los niveles de AF y el tiempo sedente fueron estimados por acelerometría de movimiento (Actigraph GTM1, Estados Unidos). La intensidad de la AF y el gasto energético se determinaron mediante el algoritmo de Freedson (22).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de caracterización de la población estudiada son presentados como promedio y desviación estándar (DE) para variables continuas y como porcentaje para variables categóricas.

Para investigar la asociación entre el polimorfismo rs3751812, del gen *FTO* y los marcadores de adiposidad (peso corporal, IMC, PC, y % de masa grasa), se realizó un análisis de regresión lineal. El mismo análisis fue realizado para investigar su asociación con marcadores metabólicos (glicemia, insulina, $HOMA_{IR}$, CT, cHDL, cLDL, TG, ALT, GGT, PCRus y leptina) y presión arterial (PAS y PAD).

El genotipo del SNP rs3751812, del gen *FTO*, fue categorizado siguiendo un modelo genético aditivo (0 = GG - homocigoto para el

alelo protector; 1 = GT - heterocigoto para el alelo de riesgo; 2 = TT - homocigoto para el alelo de riesgo) y, posteriormente, mediante análisis de regresión lineal, se estimó el incremento en la variable de adiposidad por cada copia adicional de la variante de riesgo (alelo T). Estos resultados fueron presentados como promedio o coeficiente beta con su respectivo intervalo de confianza del 95% (95% IC).

Para determinar qué marcadores presentaban una mayor asociación con el SNP del gen *FTO* estudiado, todas las variables fueron estandarizadas a z-score; por ello, estos resultados fueron presentados como coeficiente beta estandarizado y sus respectivo 95% IC por cada copia adicional del alelo de riesgo del gen *FTO*.

Los datos de marcadores de adiposidad fueron ajustados por variables de confusión mediante la utilización de tres modelos estadísticos: modelo 0, sin ajustar; modelo 1, ajustado por edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico y zona de residencia (urbano/rural); y modelo 2, ajustado por el modelo 1, pero también por AF, tiempo sedente y tabaquismo. Para los datos de marcadores metabólicos (incluida la presión arterial) se realizaron ajustes adicionales mediante los siguientes modelos: modelo 3, ajustado por el modelo 2, pero también por IMC. La distribución del equilibrio de Hardy-Weinberg, de los alelos del gen *FTO*, fue evaluada mediante el test Chi-cuadrado. Para todos los análisis se utilizó el programa Stata SE v14. El nivel de significancia fue definido como $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla I se presentan las características generales de la población según genotipo (GG, GT, TT). No se observan diferencias en las variables sociodemográficas, de estilo de vida ni en cuanto a los parámetros de AF entre los individuos con alelos de riesgo (GT y TT), respecto a individuos con el genotipo protector GG. Por otro lado, y tal como se observa en la tabla II, la frecuencia de los alelos del gen *FTO* en la población se distribuye según el equilibrio de Hardy-Weinberg, correspondiente a 0,701 para el alelo G y de 0,299 para el alelo T ($\chi^2 = 0,586$).

Los resultados de la asociación entre el SNP rs3751812, del gen *FTO*, y variables de adiposidad se presentan en la tabla III y en la figura 1. Estos resultados revelan que, en el modelo no ajustado, todos los marcadores de adiposidad incrementan significativamente por cada copia extra del alelo de riesgo (T) del gen *FTO* ($p < 0,0001$). El incremento en los marcadores de adiposidad, por cada copia del alelo de riesgo, fue equivalente a 3,88 kg para peso corporal, 1,58 kg/m² para IMC, 2,98 cm para PC y 1,27% para masa grasa. Tras ajustar por las variables de confusión (modelos 1 y 2), la asociación entre el polimorfismo estudiado y estos marcadores de adiposidad se mantuvo estadísticamente significativa (Fig. 1).

Los resultados de la asociación del SNP rs3751812, del gen *FTO*, con marcadores metabólicos se presentan en la tabla IV. Las asociaciones encontradas pueden ser categorizadas en tres grupos: a) marcadores cuya asociación con *FTO* es independiente de todos los factores de confusión (Fig. 2); b) marcadores que presentan asociación con *FTO*, pero que no permanece significativa al ajustar por IMC; y, finalmente, c) marcadores que no presentan asociación alguna con *FTO*, incluso en el modelo no ajustado.

Tabla I. Características de la población según el genotipo *FTO* (rs3751812)

	<i>FTO</i> (rs3751812)		
	GG	GT	TT
n	203	167	39
Edad (años)	35,2 ± 13,2	37,8 ± 12,0	44,1 ± 13,3
Sexo, % mujeres	56,2	53,3	71,8
Zona geográfica urbana, %	40,4	56,9	59,0
<i>Etnia</i> (%)			
Europea	43,8	56,9	51,3
Mapuche	56,2	43,1	48,7
<i>Nivel educacional</i> (%)			
Básico	23,0	24,8	36,4
Enseñanza media	43,7	42,7	42,4
Técnico/universitario	33,3	32,5	21,2
<i>Ingresos</i> (%)			
Bajo	39,9	38,2	42,4
Medio	11,0	13,4	9,1
Alto	49,2	48,4	48,5
<i>Tabaquismo</i> (%)			
Sí	49,3	52,1	66,7
No	50,7	47,9	33,33
<i>Actividad física y fitness</i>			
Actividad física (MET/min/semana)	922,0 ± 280,6	865,4 ± 278,1	879,1 ± 328,2
Tiempo sedentario (min/día)	508,4 ± 87,6	531,8 ± 92,3	549,2 ± 95,9

Datos presentados como promedio y desviación estándar (DE) para variables continuas y como % para variables categóricas. MET: metabolic energy equivalents.

Tabla II. Frecuencia del genotipo de *FTO* (rs3751812)

rs 3751812	n	Frecuencia %	Frecuencia de alelos	Valor p para HWE
GG	203	49,6	0,701	0,586
GT	167	40,8		
TT	39	9,5	0,299	

HWE: equilibrio de Hardy Weinberg.

Entre los marcadores metabólicos que presentan asociación independiente de todos los factores de confusión, incluidos en los modelos 1 al 3, se encuentran: insulina, leptina, HOMA_{IR} y cHDL (Fig. 2). La asociación se mantiene significativa para estos marcadores incluso cuando se ajusta por PC o % de masa grasa (datos no mostrados). En el modelo más ajustado (modelo 3), la presencia de cada copia del alelo de riesgo aumenta los niveles de insulina en 3,38 μ U/ml, lo que se traduce en un incremento de insulina sobre el rango normal para el genotipo con dos alelos de riesgo (TT). Consistentemente con lo anterior, el HOMA_{IR} presenta un aumento de 0,81 unidades por cada copia del alelo de riesgo del gen *FTO*, elevándose sobre el rango normal con la presencia de solo un alelo de riesgo (genotipos GT y TT). Respecto a la leptina, se observó un aumento de 2,01 ng/ml por cada copia del alelo de riesgo. Por su parte, el cHDL presentó una asociación negativa con *FTO*, observándose una reducción de 2,65 mg/dl por cada copia del alelo de riesgo, conduciendo a niveles bajo

el rango normal para hombres y mujeres. Entre los marcadores metabólicos que presentan una asociación con el polimorfismo que se pierde tras ajustar por IMC (modelo 3), se encuentran: CT, TG, cLDL, ALT, GGT y PCRus. Por último, en el grupo de los marcadores que no presentan asociación alguna con *FTO* se encuentran glicemia, PAS y PAD (Tabla IV).

Finalmente, para comparar la fuerza de asociación del polimorfismo con los marcadores estudiados, se calcularon los coeficientes beta estandarizados para todos los marcadores luego de ajustar por todas las variables de confusión (Fig. 3). Se observa que la magnitud de las asociaciones de los marcadores que se asocian con el polimorfismo del gen *FTO*, independiente de todos los factores de confusión, decrece en el siguiente orden: peso corporal (0,37 unidades de DE), IMC (0,36 unidades de DE), HOMA_{IR} (0,29 unidades DE), insulina (0,28 unidades de DE), PC (0,23 unidades DE), % de masa grasa (0,23 unidades DE), cHDL (-0,18 unidades DE) y leptina (0,16 unidades de DE).

Tabla III. Asociación entre el genotipo del *FTO* (rs3751812) con marcadores de adiposidad

Variables	<i>FTO</i> (rs3751812)			Efecto del modelo genético aditivo	Valor p
	GG	GT	TT		
Peso corporal (kg)					
Modelo 0	68,6 (67,2; 69,9)	72,3 (70,7; 73,0)	76,5(73,3; 79,7)	3,88 (2,39; 5,37)	< 0,0001
Modelo 1	68,6 (67,3; 67,0)	72,0 (70,6; 73,5)	77,2 (74,2; 80,4)	3,98 (2,53; 5,44)	< 0,0001
Modelo 2	68,7 (67,3; 70,0)	72,04(70,6; 73,5)	76,9 (73,8; 79,9)	3,81 (2,37; 5,26)	< 0,0001
IMC (kg/m²)					
Modelo 0	27,0 (26,5; 27,5)	28,5 (28,0; 29,1)	30,2 (29,1; 31,4)	1,58 (1,05; 2,12)	< 0,0001
Modelo 1	27,0 (26,6; 27,5)	28,6 (28,1; 29,1)	29,7 (28,6; 30,8)	1,41 (0,89; 1,93)	< 0,0001
Modelo 2	27,0 (26,6; 27,6)	28,6 (28,1; 29,1)	29,5 (28,4; 30,6)	1,33 (0,82; 1,85)	< 0,0001
Perímetro de cintura (cm)					
Modelo 0	95,1 (93,7; 96,6)	97,6 (96,0; 99,3)	101,7 (98,3; 105,0)	2,98 (1,39; 4,56)	< 0,0001
Modelo 1	95,3 (93,8; 96,8)	97,6 (96,0; 99,2)	101,0 (97,6; 104,7)	2,63 (1,04; 4,23)	0,001
Modelo 2	95,4 (93,9; 96,8)	97,6 (96,0; 99,2)	100,6 (97,3; 104,0)	2,48 (0,89; 4,01)	0,002
% masa grasa					
Modelo 0	28,8 (28,1; 29,4)	29,9 (29,2; 30,6)	31,6 (30,2; 33,0)	1,33 (0,67; 1,99)	< 0,0001
Modelo 1	28,8 (28,1; 29,3)	30,1 (29,4; 30,7)	30,9 (29,6; 32,2)	1,16 (0,53; 1,79)	< 0,0001
Modelo 2	28,8 (28,2; 29,4)	30,1 (29,5; 30,7)	30,8 (29,4; 32,0)	1,08 (0,45; 1,70)	0,001

Datos presentados como promedio y 95% IC según genotipo. El modelo genético aditivo indica el promedio de incremento en la variable de adiposidad por cada copia adicional de la variante de riesgo (T). El efecto aditivo y su respectivo 95% IC fueron determinados mediante regresión lineal. Los análisis fueron ajustados por: modelo 0, sin ajustar; modelo 1, ajustado por edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico y zona de residencia (urbana/rural); modelo 2, ajustado por el modelo 1 pero también por actividad física, tiempo sedente y tabaquismo.

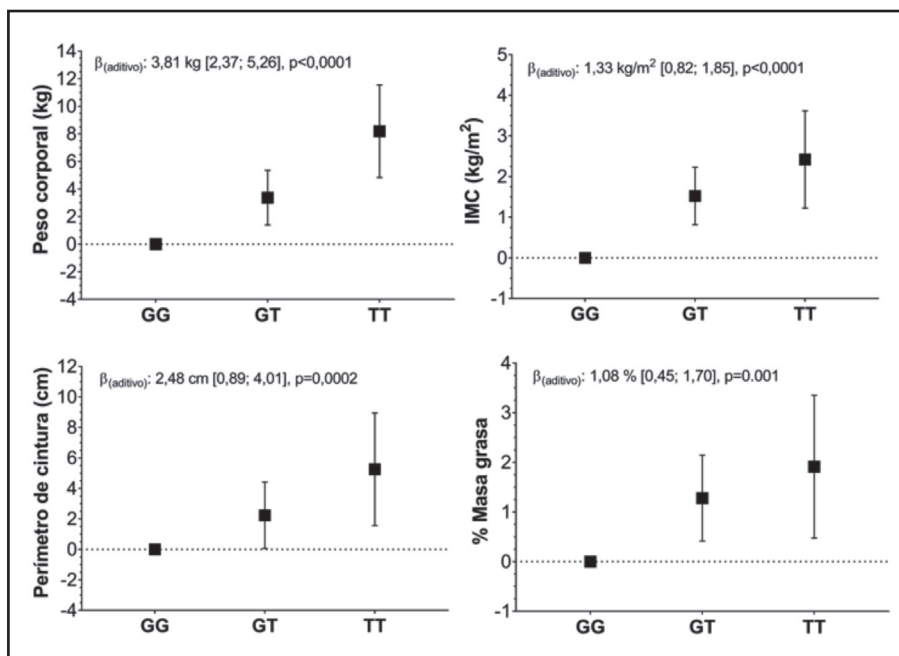


Figura 1.

Asociación entre el genotipo del *FTO* (rs3751812) con marcadores de adiposidad. Datos presentados como diferencias entre el alelo protector (G) y los genotipos con la variante de riesgo (T) y sus respectivos 95% IC. El modelo genético aditivo indica el promedio de incremento en la variable de adiposidad por cada copia adicional de la variante de riesgo (T). Los análisis fueron ajustados por: edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico, zona de residencia (urbana/rural), actividad física, tiempo sedente y tabaquismo.

Tabla IV. Asociación entre el genotipo del *FTO* (rs3751812) con marcadores metabólicos

Variables	<i>FTO</i> (rs3751812)			Efecto del modelo genético aditivo	Valor p
	GG	GT	TT		
Glicemia (mg/dl)					
Modelo 0	97,7 (94,6; 100,9)	99,3 (95,4; 103,3)	101,0 (94,1; 108,0)	1,61 (-1,78; 5,00)	0,349
Modelo 1	98,6 (99,6; 101,7)	98,9 (95,0; 102,7)	98,0 (91,1; 104,9)	-0,24 (-3,48; 3,23)	0,942
Modelo 2	98,8 (95,8; 101,8)	98,9 (95,1; 102,6)	97,2 (90,4; 104,1)	-0,48 (-3,79; 2,84)	0,778
Modelo 3	98,9 (95,8; 102,0)	98,8 (94,9; 102,6)	97,0 (90,1; 103,9)	-0,69 (-0,23; 0,15)	0,690
Insulina (uU/ml)					
Modelo 0	6,9 (5,2; 8,7)	10,7 (8,6; 12,9)	16,5 (12,7; 20,4)	4,49 (2,61; 6,36)	< 0,0001
Modelo 1	6,7 (5,1; 8,2)	11,3 (9,3; 13,2)	16,2 (12,6; 19,7)	4,70 (2,97; 6,42)	< 0,0001
Modelo 2	6,7 (5,2; 8,3)	11,3 (9,3; 13,2)	15,9 (12,4; 19,5)	4,58 (2,86; 6,31)	< 0,0001
Modelo 3	7,4 (5,9; 8,9)	10,6 (8,8; 12,5)	14,4 (11,0; 17,8)	3,38(1,70; 5,07)	< 0,0001
HOMA_{IR}					
Modelo 0	1,6 (1,3; 1,9)	2,7 (2,3; 3,2)	3,9 (3,0; 4,7)	1,12 (0,72; 1,51)	< 0,0001
Modelo 1	1,6 (1,3; 2,0)	2,7 (2,3; 3,2)	3,8 (3,0; 4,6)	1,08 (0,69; 1,47)	< 0,0001
Modelo 2	1,6 (1,3; 2,00)	2,7 (2,3; 3,2)	3,8 (3,0; 4,6)	1,08 (0,69; 1,47)	< 0,0001
Modelo 3	1,8 (1,3; 2,2)	2,6 (2,2; 3,0)	3,4 (2,7; 4,2)	0,81 (0,42; 1,19)	< 0,0001
CT (mg/dl)					
Modelo 0	174,1 (167,5; 180,8)	192,6 (184,2; 200,9)	200,4 (185,6; 215,2)	14,85 (7,66; 22,04)	< 0,0001
Modelo 1	176,0 (169,6; 182,4)	192,5 (184,4; 200,6)	191,3 (176,8; 205,9)	10,61 (3,52; 17,7)	0,003
Modelo 2	176,3 (170,0; 182,6)	192,5 (184,5; 200,5)	190,0 (175,5; 204,4)	9,97 (2,93; 17,0)	0,006
Modelo 3	180,4 (174,6; 186,2)	188,9 (181,6; 196,2)	181,0 (167,9; 194,2)	3,04 (-3,47; 9,5)	0,356
cHDL (mg/dl)					
Modelo 0	39,9 (37,8; 42,0)	33,4 (30,7; 36,0)	29,2 (24,5; 33,9)	-5,75 (8,04; 3,47)	< 0,0001
Modelo 1	39,4 (37,4; 41,5)	33,4 (30,8; 36,0)	31,4 (26,7; 30,0)	-4,67 (-6,94; -2,40)	< 0,0001
Modelo 2	39,3 (37,3; 41,4)	33,4 (30,9; 36,0)	31,8 (27,1; 36,4)	-4,50 (-6,76; -2,24)	< 0,0001
Modelo 3	38,2 (36,3; 40,2)	34,4 (32,0; 36,8)	34,1 (29,7; 38,5)	-2,65 (-4,82; -0,48)	0,017
cLDL (mg/dl)					
Modelo 0	114,1 (107,0; 121,3)	136,5 (127,5; 145,6)	143,1 (127,1; 159,0)	17,04 (9,27; 24,80)	< 0,0001
Modelo 1	116,0 (109,0; 122,9)	136,6 (127,9; 145,4)	133,3 (117,6; 149,0)	12,61 (4,94; 20,28)	0,001
Modelo 2	116,3 (109,4; 123,2)	136,6 (128,0; 145,2)	131,9 (116,3; 147,5)	11,95 (4,33; 19,57)	0,002
Modelo 3	120,7 (114,4; 127,0)	132,7 (124,8; 140,5)	122,4 (108,1; 136,6)	4,50 (-2,57; 11,58)	0,212
TG (mg/dl)					
Modelo 0	101,3 (93,3; 109,3)	114,3 (104,3; 124,4)	142,1 (124,3; 159,9)	18,03 (9,39; 26,67)	< 0,0001
Modelo 1	103,5 (95,9; 111,2)	113,3 (103,7; 122,9)	134,4 (117,1; 151,7)	13,55 (5,15; 21,94)	0,002
Modelo 2	103,9 (96,3; 111,4)	113,2 (103,7; 122,7)	132,8 (115,7; 150,0)	12,78 (4,46; 21,11)	0,003
Modelo 3	107,8 (100,7; 115,0)	109,7 (100,7; 118,6)	124,2 (108,0; 140,4)	6,10 (-1,91; 14,12)	0,135

Datos presentados como promedio y 95% IC según genotipo. El modelo genético aditivo indica el promedio de incremento en la variable metabólica por cada copia adicional de la variante de riesgo (T). Este efecto aditivo y su respectivo 95% IC fue determinado mediante regresión lineal. Los análisis fueron ajustados por: modelo 0, sin ajustar; modelo 1, ajustado por edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico y zona de residencia (urbana/rural); modelo 2, ajustado por el modelo 1 pero también por AF, tiempo sedente y tabaquismo; modelo 3, ajustado por modelo 2 pero también IMC. HOMA_{IR}: homeostatic model assessment; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma-glutamyltransferasa; PCRus: proteína C reactiva ultra sensible; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV (Cont.). Asociación entre el genotipo del *FTO* (rs3751812) con marcadores metabólicos

Variables	<i>FTO</i> (rs3751812)			Efecto del modelo genético aditivo	Valor p
	GG	GT	TT		
Leptina (ng/ml)					
Modelo 0	12,4 (10,6; 14,2)	14,2 (11,9; 16,5)	20,8 (16,7; 24,8)	3,40 (1,45; 5,36)	0,001
Modelo 1	12,3 (10,6; 14,1)	14,6 (12,4; 16,8)	19,9 (16,0; 23,9)	3,29 (1,39; 5,19)	0,001
Modelo 2	12,3 (10,6; 14,1)	14,6 (12,4; 16,8)	19,9 (16,0); 23,8)	3,27 (1,36; 5,18)	0,001
Modelo 3	13,1 (11,4; 14,8)	13,9 (11,8; 16,0)	18,3 (14,5; 22,1)	2,01 (0,14; 3,90)	0,036
ALT (UI/l)					
Modelo 0	33,6 (30,4; 36,7)	39,8 (35,8; 40,7)	46,0 (39,0; 52,9)	6,18 (2,81; 9,56)	< 0,0001
Modelo 1	34,0 (30,9; 37,1)	39,8 (35,8; 43,6)	43,7 (36,8; 50,9)	5,21 (1,79; 8,62)	0,003
Modelo 2	34,2 (31,2; 37,2)	39,7 (35,9; 43,5)	42,8 (35,9; 49,7)	4,72 (1,39; 8,05)	0,006
Modelo 3	36,3 (32,3; 38,2)	38,8 (35,1; 42,5)	40,5 (33,8; 47,3)	2,92 (-0,41; 6,25)	0,085
GGT (UI/l)					
Modelo 0	31,8 (27,5; 30,1)	38,8 (33,4; 40,3)	48,2 (38,6; 57,8)	7,83 (3,17; 12,49)	0,001
Modelo 1	32,1 (28,0; 36,2)	39,1 (34,0; 44,3)	45,9 (36,6; 55,2)	6,97 (2,47; 11,47)	0,002
Modelo 2	32,2 (28,2; 36,3)	39,1 (34,0; 44,2)	45,0 (35,8; 54,2)	6,54 (2,09; 11,0)	0,004
Modelo 3	33,5 (29,5; 37,5)	38,0 (32,9; 43,0)	42,2 (33,1; 51,3)	4,36 (-0,12; 8,84)	0,054
PCRus (mg/l)					
Modelo 0	1,10 (0,91; 1,29)	1,48 (1,24; 1,72)	2,08 (1,66; 2,50)	0,45 (0,25; 0,66)	< 0,0001
Modelo 1	1,14(0,95; 1,32)	1,50 (1,26; 1,72)	1,87 (1,45; 2,29)	0,36 (0,16; 0,56)	0,001
Modelo 2	1,14 (0,97; 1,33)	1,49 (1,26; 1,72)	1,83 (1,41; 2,24)	0,34 (0,14; 0,54)	0,001
Modelo 3	1,26 (1,09; 1,42)	1,39 (1,18; 1,60)	(1,591,21; 1,97)	0,16 (-0,03; 0,35)	0,102
PAS (mmHg)					
Modelo 0	122,0 (119,6; 124,4)	123,1 (120,5; 125,7)	124,4 (118,9; 129,8)	1,15 (-1,41; 3,70)	0,378
Modelo 1	122,8 (120,6; 125,0)	122,8 (120,3; 125,2)	121,5 (116,3; 126,6)	-0,41 (-2,83; 2,00)	0,737
Modelo 2	122,9 (120,6; 125,1)	122,8 (120,3; 125,2)	121,1 (116,0; 126,3)	-0,55 (-2,98; 1,87)	0,654
Modelo 3	123,4 (121,2; 125,7)	122,3 (119,9; 124,5)	120,1 (114,9; 125,2)	-1,47 (-3,95; 1,00)	0,242
PAD (mmHg)					
Modelo 0	75,2 (73,5; 76,8)	75,8 (74,0; 77,7)	73,4 (72,6; 80,2)	0,63 (-1,84; 3,16)	0,605
Modelo 1	75,4 (73,8; 77,2)	75,3 (73,9; 77,6)	74,9 (71,1; 78,8)	-0,09 (-1,89; 1,71)	0,923
Modelo 2	75,6 (73,9; 77,2)	75,7 (73,9; 77,2)	74,6 (70,8; 78,4)	-0,24 (-2,04; 1,56)	0,795
Modelo 3	76,0 (74,3; 77,6)	75,4 (73,6; 77,2)	73,9 (70,1; 77,7)	-0,84 (-2,68; 1,00)	0,372

Datos presentados como promedio y 95% IC según genotipo. El modelo genético aditivo indica el promedio de incremento en la variable metabólica por cada copia adicional de la variante de riesgo (T). Este efecto aditivo y su respectivo 95% IC fue determinado mediante regresión lineal. Los análisis fueron ajustados por: modelo 0, sin ajustar; modelo 1, ajustado por edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico y zona de residencia (urbana/rural); modelo 2, ajustado por el modelo 1 pero también por AF, tiempo sedente y tabaquismo; modelo 3, ajustado por modelo 2 pero también IMC, HOMA_{IR}; homeostatic model assessment; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma-glutamyltransferasa; PCRus: proteína C reactiva ultra sensible; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

DISCUSIÓN

Los principales resultados de este estudio demuestran una asociación entre el SNP rs3751812, del gen *FTO*, con peso corporal, IMC, % de masa grasa, PC y con los marcadores metabólicos insulina, HOMA_{IR}, leptina y cHDL. Un estudio anterior, realizado por

este equipo de investigadores en la misma cohorte, reportó una asociación del SNP rs9939609 con los mismos marcadores de adiposidad señalados (10). En este contexto, estos datos sugieren que ambos polimorfismos constituyen un grupo de ligamiento que confiere riesgo elevado de obesidad en los portadores. Además, al comparar la fuerza de asociación del genotipo de riesgo de

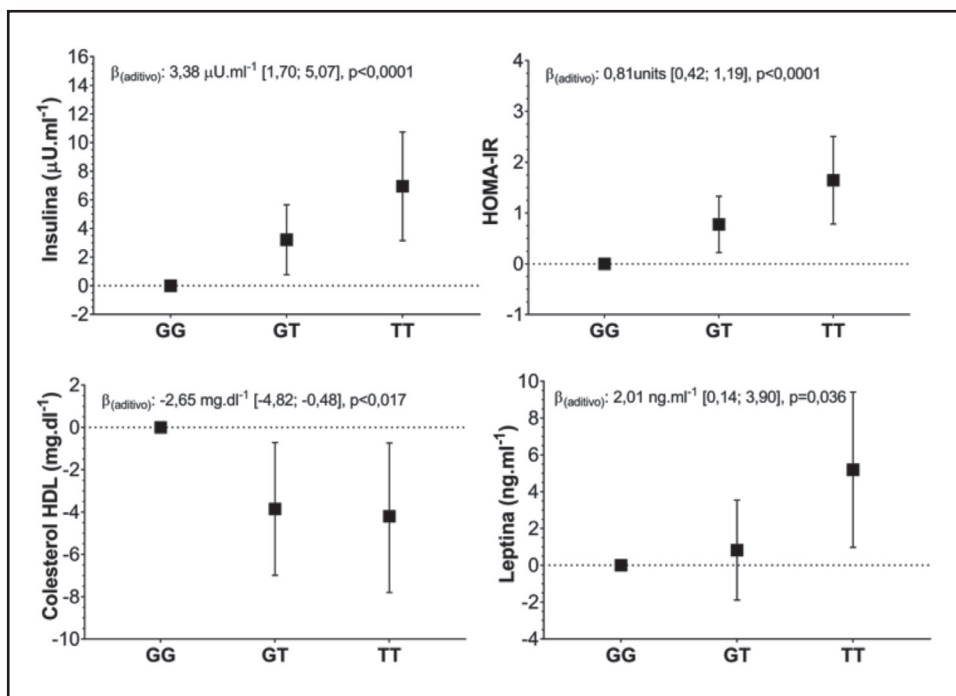


Figura 2.

Asociación entre el genotipo del *FTO* (rs3751812) con marcadores metabólicos. Datos presentados como diferencias entre el alelo protector (G) y los genotipos con la variante de riesgo (T) y sus respectivos 95% IC. El modelo genético aditivo indica el promedio de incremento en la variable metabólica por cada copia adicional de la variante de riesgo (T). Los análisis fueron ajustados por edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico, zona de residencia (urbana/rural), actividad física, tiempo sedente, tabaquismo e IMC. HOMA_{IR}: homeostatic model assessment.

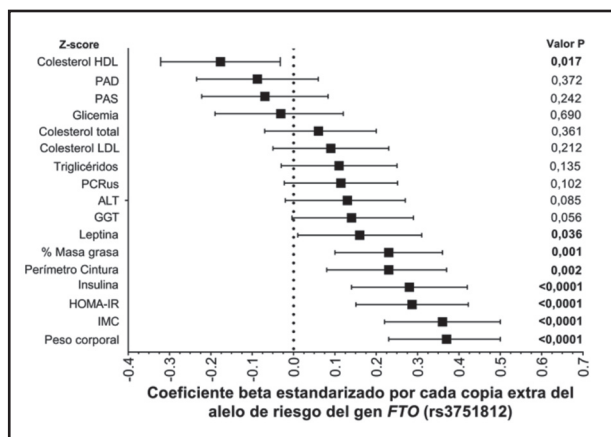


Figura 3.

Coefficientes beta estandarizados entre la asociación del gen *FTO* (rs3751812) y marcadores de adiposidad y metabólicos. Datos presentados como coeficiente beta estandarizados y 95% IC según genotipo. El modelo genético aditivo indica el promedio de incremento en la variable metabólica por cada copia adicional de la variante de riesgo (T). Los análisis fueron ajustados por edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico, zona de residencia (urbana/rural), actividad física, tiempo sedente, tabaquismo e IMC. HOMA_{IR}: homeostatic model assessment; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma-glutamilttransferasa; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

FTO (*grFTO*) con los diversos parámetros estudiados mediante el coeficiente beta estandarizado, observamos que peso corporal, IMC, HOMA_{IR} e insulina presentan la mayor magnitud de asociación (en orden decreciente de importancia), lo cual revela una estrecha vinculación del *grFTO* con alteraciones en obesidad y en el metabolismo glucídico. No obstante, se identificó que la presencia del alelo de riesgo está asociada a niveles de insulina y leptina sobre los rangos normales para la población chilena (23). Por lo tanto, nuestros datos establecen una clara asociación del *grFTO* con resistencia a la insulina y leptina, lo que sugiere un riesgo elevado de desarrollar DMT2 en edades más avanzadas.

Estudios realizados en diversas poblaciones han evidenciado la asociación del gen *FTO* con DMT2, observándose una correlación positiva en los metaanálisis realizados (13, 14). En una revisión sistemática previa, que incluyó un análisis de autocorrelación espacial, se observó que la asociación de *grFTO* con DMT2 es altamente dependiente de la localización geográfica, identificándose asociaciones entre los SNP rs9939609 y rs8050136 con DMT2 en poblaciones asiáticas, pero no en poblaciones norteamericanas (15). Este trabajo destaca la importancia de contar con estudios de asociación de *grFTO* en poblaciones con diversa etnicidad y que habitan en distintos lugares geográficos, tal como la presente investigación, que corrobora por primera vez la relación entre el polimorfismo rs3751812 del gen *FTO* y alteraciones metabólicas asociadas al desarrollo de DMT2 en población chilena.

Numerosos estudios han reportado que el gen *FTO* se expresa en el hipotálamo y tendría un rol como sensor del nivel plasmático de nutrientes y control de la ingesta energética, lo cual da luces sobre la relación entre los polimorfismos del gen *FTO* y el mayor riesgo de obesidad (24). En contraste, la evidencia que vincula a *FTO* con el metabolismo glucídico es limitada, aunque existen algunos estudios *in vitro* y en modelos animales que muestran que *FTO* participa en el control glicémico reprimiendo la expresión de enzimas regulatorias de la gluconeogénesis en respuesta a la hiperglicemia e hiperinsulinemia (25). En la misma línea, se reportó que la sobreexpresión del gen *FTO* en el hígado de ratones provoca desensibilización del receptor de leptina hepático debido a alteraciones inducidas por *FTO* en la vía de señalización JAK/STAT3, lo que conduce a una respuesta compensatoria de hiperleptinemia e hiperinsulinemia (26). Es probable que una alteración equivalente pueda ocurrir en humanos portadores del *grFTO*, debido a que se ha encontrado una mayor expresión del alelo de riesgo respecto al alelo normal en sangre y en fibroblastos de individuos heterocigotos para el gen *FTO* (27). Los niveles elevados de insulina y leptina en portadores del *grFTO* encontrados en nuestro estudio concuerdan con la evidencia actual y apoyan la noción de que el gen *FTO* representa un determinante molecular común para obesidad y DMT2 en virtud de los distintos roles que cumpliría en tejidos nervioso y hepático.

LIMITACIONES

Una limitación de nuestro estudio es la selección de una población sin historial de enfermedades metabólicas y con un promedio de edad inferior a los 40 años, lo cual impide establecer una asociación del gen *FTO* con DMT2 y con síndrome metabólico. No obstante, los datos obtenidos sugieren la existencia de tal asociación, ya que, además de las alteraciones encontradas en el metabolismo glucídico y en marcadores de adiposidad, se encontraron niveles disminuidos de cHDL en los portadores de *grFTO*. En la literatura, la asociación entre el gen *FTO* y el síndrome metabólico ha sido reportada para diversas poblaciones (28), encontrado algunos de ellos que la asociación es más frecuente en mujeres (29,30). El tamaño muestral de este análisis tampoco permitió realizar estudios comparativos entre sexos, pero sí fue suficiente para demostrar una asociación del SNP rs3751812 del gen *FTO* con alteraciones en el metabolismo glucídico y lipídico en una población joven, lo cual sugiere que el gen *FTO* podría constituir un marcador genético de riesgo temprano a enfermedades metabólicas.

CONCLUSIÓN

El presente estudio permite concluir que el SNP rs3751812, del gen *FTO*, está asociado a alteraciones metabólicas como hiperinsulinemia e hiperleptinemia, que podrían predisponer al desarrollo de DMT2 y síndrome metabólico. Dada la estrecha relación existente entre obesidad y DMT2, son esenciales todas

las iniciativas orientadas a mitigar el aumento de la prevalencia de estas patologías en Chile. Hasta ahora, los esfuerzos desplegados para mejorar los estilos vida asociados a obesidad y DMT2 aún no logran revertir el aumento sostenido de los índices de estas patologías a nivel mundial (31), por lo cual resulta pertinente explorar enfoques complementarios para mejorar las guías usadas en la prevención de la DMT2 y la obesidad, entre ellas, la identificación de nuevos marcadores de predisposición genética a enfermedades metabólicas.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

CCM concibió la pregunta de investigación. LM realizó los análisis estadísticos. LM y MV escribieron el manuscrito. Todos los autores revisaron críticamente el manuscrito y están de acuerdo con su versión final. MV, en nombre del resto de las personas firmantes, garantiza la precisión, transparencia y honestidad de los datos y la información contenida en el estudio, que ninguna información relevante ha sido omitida y que todas las discrepancias entre autores han sido adecuadamente resueltas y descritas.

FINANCIACIÓN

Los costos de publicación fueron financiados por el proyecto DINREG 16/2018 de la Dirección de Investigación de la Universidad Católica de la Santísima Concepción, Chile.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leiva AM, Martínez MA, Petermann F, Garrido-Méndez A, Poblete-Valderrama F, Díaz-Martínez X, et al. Risk factors associated with type 2 diabetes in Chile. *Nutr Hosp* 2018;35:400-7. DOI: 10.20960/nh.1434
2. Chadt A, Scherneck S, Joost HG, Al-Hasani H. Molecular links between obesity and diabetes: "Diabesity". En: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al. (eds.). *South Dartmouth (MA): Endotext*; 2000.
3. MINSAL (Ministerio de Salud GdC, Subsecretaría de Salud Pública, División de Planificación Sanitaria, Departamento de Epidemiología). Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Chile; 2017.
4. MINSAL (Ministerio de Salud GdC, Subsecretaría de Salud Pública, División de Planificación Sanitaria, Departamento de Epidemiología). Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Chile; 2010.
5. Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS). *Panorama de la seguridad alimentaria y nutricional en América Latina y el Caribe*. 2017.
6. Díaz-Martínez X, Petermann F, Salas Bravo C, Garrido-Méndez A, Martínez MA, Leiva AM, et al. The association between adiposity and diabetes is modified by physical activity. *Rev Med Chil* 2017;145(11):1394-402. DOI: 10.4067/s0034-98872017001101394
7. Labrana AM, Duran E, Martínez MA, Leiva AM, Garrido-Méndez A, Díaz X, et al. Effects of a lower body weight or waist circumference on cardiovascular risk. *Rev Med Chil* 2017;145(5):585-94. DOI: 10.4067/S0034-98872017000500005
8. Franks PW, McCarthy MI. Exposing the exposures responsible for type 2 diabetes and obesity. *Science* 2016;354(6308):69-73. DOI: 10.1126/science.aaf5094
9. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, 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. DOI: 10.1126/science.1141634.

10. Petermann F, Villagran M, Troncoso C, Mardones L, Leiva AM, Martínez MA, et al. Association between polymorphism rs9939609 in FTO gene and adiposity markers in the Chilean adult population. *Rev Med Chil* 2018;146(6):717-26. DOI: 10.4067/s0034-98872018000600717
11. Qi Q, Kilpelainen TO, Downer MK, Tanaka T, Smith CE, Sluijs I, et al. FTO genetic variants, dietary intake and body mass index: insights from 177,330 individuals. *Hum Mol Genet* 2014;23(25):6961-72. DOI: 10.1093/hmg/ddu411
12. Saravani R, Galavi HR, Noorzehi N, Ranjbar N, Mollashahee-Kohkan F. Common variations in perilipin rs1052700 and FTO rs3751812 gene variants, and risk for obesity and type-2 diabetes. *Rep Biochem Mol Biol* 2017;6(1):80-7.
13. Hertel JK, Johansson S, Sonestedt E, Jonsson A, Lie RT, Platou CG, et al. FTO, type 2 diabetes, and weight gain throughout adult life: a meta-analysis of 41,504 subjects from the Scandinavian HUNT, MDC, and MPP studies. *Diabetes* 2011;60(5):1637-44. DOI: 10.2337/db10-1340
14. Vasan SK, Karpe F, Gu HF, Brismar K, Fall CH, Ingelsson E, et al. FTO genetic variants and risk of obesity and type 2 diabetes: a meta-analysis of 28,394 Indians. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(3):964-70. DOI: 10.1002/oby.20606
15. Yang Y, Liu B, Xia W, Yan J, Liu HY, Hu L, et al. FTO genotype and type 2 diabetes mellitus: spatial analysis and meta-analysis of 62 case-control studies from different regions. *Genes (Basel)* 2017;8(2). DOI: 10.3390/genes8020070
16. Celis-Morales CA, Pérez-Bravo F, Ibanes L, Sanzana R, Hormazabal E, Ulloa N, et al. Insulin resistance in Chileans of European and indigenous descent: evidence for an ethnicity x environment interaction. *PloS One* 2011;6(9):e24690. DOI: 10.1371/journal.pone.0024690
17. Marfell-Jones MJ, Stewart A, De Ridder J. International standards for anthropometric assessment. *International Society for the Advancement of Kinanthropometry*; 2012.
18. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 2000. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
19. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32(1):77-97.
20. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502.
21. Buckley J, Sim J, Eston R, Hession R, Fox R. Reliability and validity of measures taken during the Chester step test to predict aerobic power and to prescribe aerobic exercise. *Br J Sports Med* 2004;38(2):197-205. DOI: 10.1136/bjsm.2003.005389
22. Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30(5):777-81.
23. Barja S, Arnaiz P, Domínguez A, Villarroel L, Cassis B, Castillo O, et al. Normal plasma insulin and HOMA values among Chilean children and adolescents. *Rev Med Chil* 2011;139(11):1435-43. DOI: /S0034-98872011001100007
24. Doaei S, Kalantari N, Mohammadi NK, Tabesh GA, Gholamalizadeh M. Macronutrients and the FTO gene expression in hypothalamus; a systematic review of experimental studies. *Indian Heart J* 2017;69(2):277-81. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.01.014
25. Mizuno TM, Lew PS, Luo Y, Leckstrom A. Negative regulation of hepatic fat mass and obesity associated (Fto) gene expression by insulin. *Life Sci* 2017;170:50-5. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.11.027
26. Bravard A, Vial G, Chauvin MA, Rouille Y, Bailleul B, Vidal H, et al. FTO contributes to hepatic metabolism regulation through regulation of leptin action and STAT3 signalling in liver. *Cell Commun Signal* 2014;12:4. DOI: 10.1186/1478-811X-12-4
27. Berulava T, Horsthemke B. The obesity-associated SNPs in intron 1 of the FTO gene affect primary transcript levels. *Eur J Hum Genet* 2010;18(9):1054-6. DOI: 10.1038/ejhg.2010.71
28. Wang H, Dong S, Xu H, Qian J, Yang J. Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39(5):5691-8. DOI: 10.1007/s11033-011-1377-y
29. Guclu-Geyik F, Onat A, Yuzbasiogullari AB, Coban N, Can G, Lehtimaki T, et al. Risk of obesity and metabolic syndrome associated with FTO gene variants discloses clinically relevant gender difference among Turks. *Mol Biol Rep* 2016;43(6):485-94. DOI: 10.1007/s11033-016-3992-0
30. Khella MS, Hamdy NM, Amin AI, El-Mesallamy HO. The (FTO) gene polymorphism is associated with metabolic syndrome risk in Egyptian females: a case-control study. *BMC Med Genet* 2017;18(1):101. DOI: 10.1186/s12881-017-0461-0
31. Roberto CA, Swinburn B, Hawkes C, Huang TT, Costa SA, Ashe M, et al. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet* 2015;385(9985):2400-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61744-X