



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de Ciències

**Memòria del Treball de Fi de Grau**

# Principals interaccions nutrigenètiques en la prevenció de l'obesitat

Francesca Maria Munar Vallespir

**Grau de Biologia**

Any acadèmic 2018 – 19

DNI de l'alumne: 45372093Q

Treball tutelat per Catalina Picó Segura

Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut

|   |       |    |       |    |
|---|-------|----|-------|----|
| S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació | Autor |    | Tutor |    |
|   | Sí    | No | Sí    | No |
|   |       | X  |       | X  |

Paraules clau del treball: Nutrigenètica, obesitat, polimorfisme, gen.



# Índex

|   |         |
|---|---------|
| <b>1. Resum / Abstract</b> .....                                  | Pàg. 1  |
| <b>2. Abreviatures</b> .....                                      | Pàg. 2  |
| <b>3. Introducció</b> .....                                       | Pàg. 2  |
| a. Definició i classificació de l'obesitat .....                  | Pàg. 2  |
| b. Genètica de l'obesitat: Obesitat monogènica i poligènica ..... | Pàg. 3  |
| c. Nutrigenètica .....  | Pàg. 5  |
| d. Nutrició personalitzada .....                                  | Pàg. 6  |
| <b>4. Objectiu</b> .....  | Pàg. 8  |
| <b>5. Metodologia</b> .....                                       | Pàg. 8  |
| <b>6. Resultats</b> .....   | Pàg. 11 |
| a. Gen <i>FTO</i> .....   | Pàg. 11 |
| b. Gen <i>LEPR</i> .....  | Pàg. 14 |
| c. Gen <i>MC4R</i> .....  | Pàg. 16 |
| d. Gen <i>PPAR<math>\gamma</math>2</i> .....                      | Pàg. 18 |
| <b>7. Cas pràctic</b> .....                                       | Pàg. 21 |
| <b>8. Conclusions</b> .....                                       | Pàg. 24 |
| <b>9. Referències bibliogràfiques</b> .....                       | Pàg. 25 |

## **1. Resum**

L'obesitat és una anormalitat multifactorial amb una confirmada base genètica i ambiental, actualment és considera uns dels majors problemes de salut a nivell global. Realitzant aquesta recerca bibliogràfica, és vol observar la relació que existeix entre les variants polimòrfiques de quatre gens relacionats amb l'obesitat poligènica i la dieta que segueix cada un. D'aquesta manera, en el resultats es podran observar les recomanacions nutricionals que més beneficien als portadors de cada variant de risc, per finalment poder crear una dieta personalitzada per a cada individu tenint en compte el seu genotip.

Paraules clau del treball: Nutrigenètica, obesitat, polimorfisme, gen.

### **Abstract**

Obesity is a multifactorial abnormality that presents a confirmed genetic and environmental basis. Nowadays, it is considered one of the biggest health problems worldwide. Performing this bibliographic research, it is wanted to observe the relationship between polymorphic variants of four genes related to polygene obesity and each one's diet. Therefore, in the results you can find the nutritional recommendations that most benefit carriers of risk alleles.

Keywords: Nutrigenetics, obesity, polymorphism, gene.

## 2. Abreviatures

- OMS → Organització Mundial de la Salut
- IMC → Índex de Massa Corporal
- SNP → Single Nucleotide Polymorphism / Polimorfisme d'un sol nucleòtid
- *FTO* → Gen associat a la massa grassa i l'obesitat
- *LEPR* → Gen que codifica per el receptor de leptina
- *MC4R* → Gen que codifica per el receptor melanocortina – 4
- *PPAR $\gamma$ 2* → Gen que codifica per el receptor activat per proliferadors de peroxisomes
- MUFA → Àcids grassos monoinsaturats
- PUFA → Àcids grassos poliinsaturats
- SFA → Àcids grassos saturats

## 3. Introducció

### a. Definició i classificació de l'obesitat

La Organització Mundial de la Salut defineix els conceptes de sobrepès i/o obesitat com una anormal o excessiva acumulació de grassa que pot comprometre la salut (Xia & Grant, 2013). Avui en dia, es considera un dels majors problemes de salut pública a nivell global, ja que s'ha observat que més d'un 35% de la població mundial pateix sobrepès o obesitat (Wu, Wylie-Rosett, & Qi, 2013; Ramos-Lopez et al., 2017).

L'obesitat és una anormalitat complexa i multifactorial que presenta una confirmada base genètica, però que també té una demostrada influència provinent de l'ambient (Leońska-Duniec, Ahmetov, & Zmijewski, 2016). En la majoria dels casos, la seva determinació es fa mitjançant l'anomenat Índex de Massa Corporal, definit com el pes de la persona en kilograms dividit per el quadrat de l'alçada d'aquesta en metres ( $IMC = \text{kg/m}^2$ ) (Ramos-Lopez et al., 2017). En adults, quan aquest índex presenta valors d'entre 25 - 30  $\text{kg/m}^2$  es considera sobrepès i si és igual o superior a 30  $\text{kg/m}^2$  es considera obesitat (Taula 1) (Xia & Grant, 2013).

**Taula 1.** Classificació de l'excés de pes en adults mitjançant l'IMC segons la OMS. Font: Organització Mundial de la Salut.

| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Classificació segons la OMS</b> |
|-------------------------------|------------------------------------|
| < 18,5                        | Pes insuficient                    |
| 18,5 – 24,9                   | Interval normal                    |
| ≥ 25,0                        | Sobrepès                           |
| 25,0 – 29,9                   | Preobesitat                        |
| ≥ 30,0                        | Obesitat                           |
| 30,0 – 34,9                   | Obesitat de tipus I                |
| 35,0 – 39,9                   | Obesitat de tipus II               |
| ≥ 40,0                        | Obesitat de tipus III              |

### **b. Genètica de l'obesitat: Obesitat monogènica i poligènica**

El mapa genètic de l'obesitat involucra un elevat nombre de gens, marcadors i regions cromosòmiques (Silvera Rodríguez, Martínez - Piñero Muñoz, & Carraro Casieri, 2007). Per això, aquesta ha estat classificada en dos grans grups segons diversos autors: Obesitat monogènica i obesitat comú o poligènica.

A nivell poblacional, les obesitats monogèniques, derivades d'alteracions cromosòmiques o condicions monogèniques, són causades per la interacció entre una única mutació gènica i un únic component dietari (Comerford & Pasin, 2017). Aquestes representen un petitíssim percentatge de la població i una proporció molt petita de tots els casos d'obesitat i sobrepès (Silvera Rodríguez et al., 2007; Tejero, 2008). Com a exemples es podrien mencionar les mutacions presents en el gen *PKU*, en el gen *MTHFR*, el gen *POMC* o en el gen *LCT*, entre d'altres (Comerford & Pasin, 2017).

Per altra banda, l'obesitat comú és considerada com a poligènica, és a dir, resulta de la interacció del genoma amb l'ambient, per la qual cosa, presenta un component genètic significatiu (Tejero, 2008; Rohde et al., 2018). A més, s'ha observat que existeixen nombroses variants gèniques que predisposen a l'individu a ser obès i que aquestes

solen trobar-se a les vies de regulació de la ingesta i de la despesa d'energia (Tejero, 2008; Rohde et al., 2018). Cal saber també que la combinació d'unes determinades variants gèniques pot derivar en una major predisposició a desenvolupar obesitat que la combinació d'unes altres (Tejero, 2008; Rohde et al., 2018).

Nombrosos estudis demostren que els factors ambientals que més contribueixen a la variació del pes corporal són l'exercici diari realitzat i els factors dietaris com per exemple els nutrients ingerits, per la qual cosa es trobarien majoritàriament relacionats amb l'estil de vida que es porta (Wu et al., 2013; Leońska-Duniec et al., 2016). Tot i que, s'ha de tenir en compte que a més de l'activitat física i la dieta, existeixen altres factors que poden modular el risc de patir obesitat, aquests són l'edat, el gènere, l'ètnia i l'educació rebuda, entre d'altres (Rohde et al., 2018).

Com s'ha mencionat anteriorment, després de realitzar nombrosos estudis del genoma humà s'han descrit un elevat nombre de variants gèniques associades a l'obesitat poligènica (Silvera Rodríguez et al., 2007). Aquestes variants, són conegudes com a polimorfismes, definits com: "Llocs de l'ADN on freqüentment difereixen les seqüències en diferents individus" (Silvera Rodríguez et al., 2007). Els més freqüents són els SNPs (*single nucleotide polymorphisms*), entesos com a canvis d'un sol nucleòtid en el codi genètic (Silvera Rodríguez et al., 2007). Aquests polimorfismes formen part dels mecanismes d'adaptació a l'ambient presents en els humans i condicionen, entre altres coses, la diversitat poblacional i la susceptibilitat davant certes malalties (Silvera Rodríguez et al., 2007).

Alguns dels SNPs més comunament observats en les diferents poblacions determinen requeriments nutricionals especials per als individus que els presenten (Silvera Rodríguez et al., 2007). Això posa de manifest la relació existent entre els SNPs i la seva modulació a partir de la dieta d'una forma més general, i a partir dels nutrients de manera més concreta (Antonio, Knafo, Kapoor, & Tartar, 2018). Per tant, els nutrients i la dieta seran els factors ambientals més importants que interaccionin amb el genoma i tindran un paper clau a l'hora de modular el risc de patir obesitat (Antonio et al., 2018).

Una vegada confirmada l'associació existent entre l'obesitat poligènica i determinades variants polimòrfiques, per intentar entendre millor els factors que contribueixen en

l'aparició i la prevenció de l'obesitat s'haurà de tenir en compte la interacció existent entre la predisposició genètica, la dieta i l'estil de vida de cada un (Wu et al., 2013; Domínguez-Reyes et al., 2015).

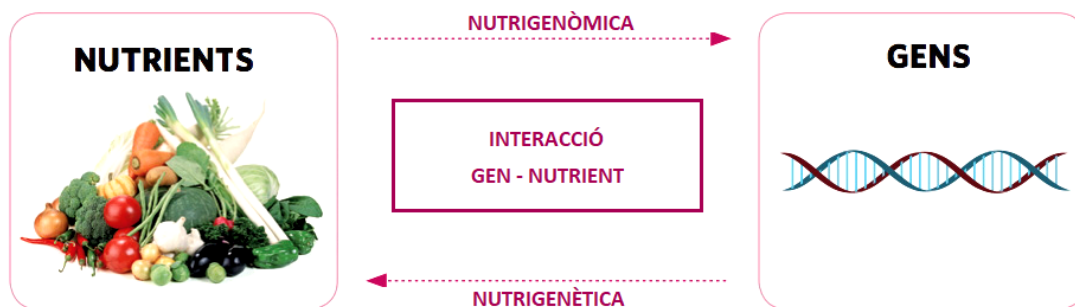
### **c. Nutrigenètica**

Durant els darrers anys els avanços en genètica i nutrició han permès identificar variants de diversos gens associades amb la susceptibilitat de patir certes malalties mitjançant la interacció amb els factors dietaris (Ramos-Lopez et al., 2017). Els avanços duts a terme contribueixen també en la prevenció i millora d'aquestes malalties, explicant la seva etiologia i ajudant a personalitzar recomanacions nutricionals per així poder-les tractar (Ramos-Lopez et al., 2017). Això es duu a terme mitjançant la genòmica nutricional, aquesta ciència es troba principalment enfocada en la millora de les recomanacions dietètiques per a la prevenció de malalties com l'obesitat i engloba les branques de nutrigenòmica i nutrigenètica (Huang & Hu, 2015).

Per un banda, la nutrigenòmica pretén avaluar els efectes que tenen els nutrients o altres factors dietaris sobre l'expressió dels gens, mentre la finalitat de la nutrigenètica és observar l'efecte que té la variació genètica sobre la interacció entre la dieta i la malaltia (Figura 1) (Huang & Hu, 2015). Per això, la nutrigenètica serà definida com “la ciència que estudia l'efecte de la variació genètica sobre la resposta dietètica” (Ramos-Lopez et al., 2017).

Mitjançant la nutrigenètica s'intenta explicar com les diferents variants del genoma influeixen en la resposta de l'organisme davant els nutrients que s'ingereixen i com aquests augmenten o disminueixen el risc de patir malalties relacionades amb la nutrició (De Lorenzo, 2012). Per tant, aquesta ciència tindrà el potencial de proporcionar evidències científiques per a la realització de recomanacions dietètiques personalitzades, basades en els requeriments nutricionals i la predisposició que presenti cada un davant determinades patologies, entre les quals s'inclou l'obesitat (Huang & Hu, 2015).





**Figura 1.** Relació existent entre la variabilitat del genoma humà i els nutrients, intentant explicar a partir de la nutrigenòmica i la nutrigenètica com aquesta relació pot influir en la prevenció i/o aparició de diferents malalties. Font: Adaptada de De Lorenzo et al., 2011.

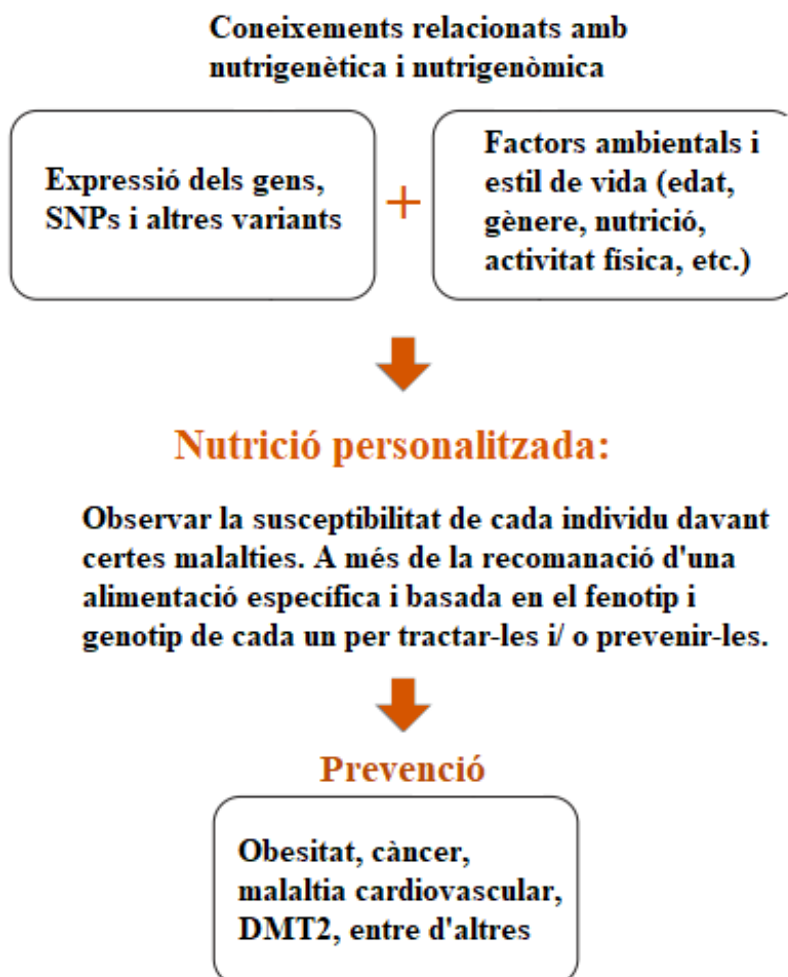
Per això, els coneixements relacionats amb el camp de la genòmica nutricional són l'eina ideal per informar de les pautes que s'han de seguir si es vol enfocar la dieta cap a les noves recomanacions personalitzades, a la vegada que estigui basada en les preferències culturals i tradicionals de cada un (Kohlmeier et al., 2016).

#### **d. Nutrició personalitzada**

El reconeixement de l'existència de noves i diverses necessitats nutricionals individuals està canviant els estàndards de la nutrició tradicional, obrint les portes a noves possibilitats com per exemple la nutrició i les dietes personalitzades basades en el coneixement del genotip i el fenotip del consumidor (Kohlmeier et al., 2016). Per tant, a partir de l'aplicació de noves tècniques de biologia molecular i també del creixent coneixement del genoma humà, actualment la societat es troba davant l'oportunitat de poder utilitzar els components bioactius dels aliments per combatre l'obesitat i altres trastorns patològics (Marti, Moreno-Aliaga, Zulet, & Martínez, 2005).

S'utilitzarà la informació provinent de la constitució genètica dels consumidors per poder recomanar un tipus d'alimentació específic per a cada cas (Marti et al., 2005). Tot i així, s'han de tenir en compte molts altres factors per a diferenciar les característiques que fan que els individus que es puguin beneficiar de dietes més personalitzades (Domínguez-Reyes et al., 2015). Característiques com l'edat, el gènere, la cultura, l'activitat física o altres condicions especials presents en cada un, com per exemple

l'embaràs o el risc de malaltia, proporcionen també informació que ha de ser valorada a l'hora de donar consells nutricionals que puguin respondre a les necessitats individuals (Figura 2) (Kohlmeier et al., 2016).



**Figura 2.** Relació existent entre els factors genètics i fenotípics presents en cada un, la nutrició personalitzada i la prevenció de malalties com l'obesitat. Font: Adaptada de Ramos-Lopez et al., (2017).

Això significa que entendre millor les interaccions gen – dieta, té un elevat potencial per donar suport a la prevenció de l'obesitat mitjançant modificacions nutricionals (Domínguez-Reyes et al., 2015). De la mateixa manera s'estan desenvolupant noves estratègies molt útils amb la mateixa finalitat, per exemple, actualment es poden arribar a tenir coneixements tan precisos de la relació entre genètica i nutrició, que és possible donar consells personalitzats per a subgrups específics, defugint de la generalització i les recomanacions convencionals (Ramos-Lopez et al., 2017).

## 4. Objectiu

Fent referència a les idees exposades anteriorment, l'objectiu d'aquest treball és realitzar una recerca bibliogràfica sobre els gens, les variants polimòrfiques dels quals presentin més evidència científica relacionada amb un major risc de patir obesitat, a la vegada que siguin modulables a partir de la dieta.

## 5. Metodologia

Principalment la recerca bibliogràfica s'ha dut a terme emprant tres bases de dades: PubMed (NCIB), Science Direct i Google Scholar. S'han elegit aquestes bases de dades degut a la gran varietat d'articles científics que alberguen com a font d'informació sobre els temes tractats en aquest treball.

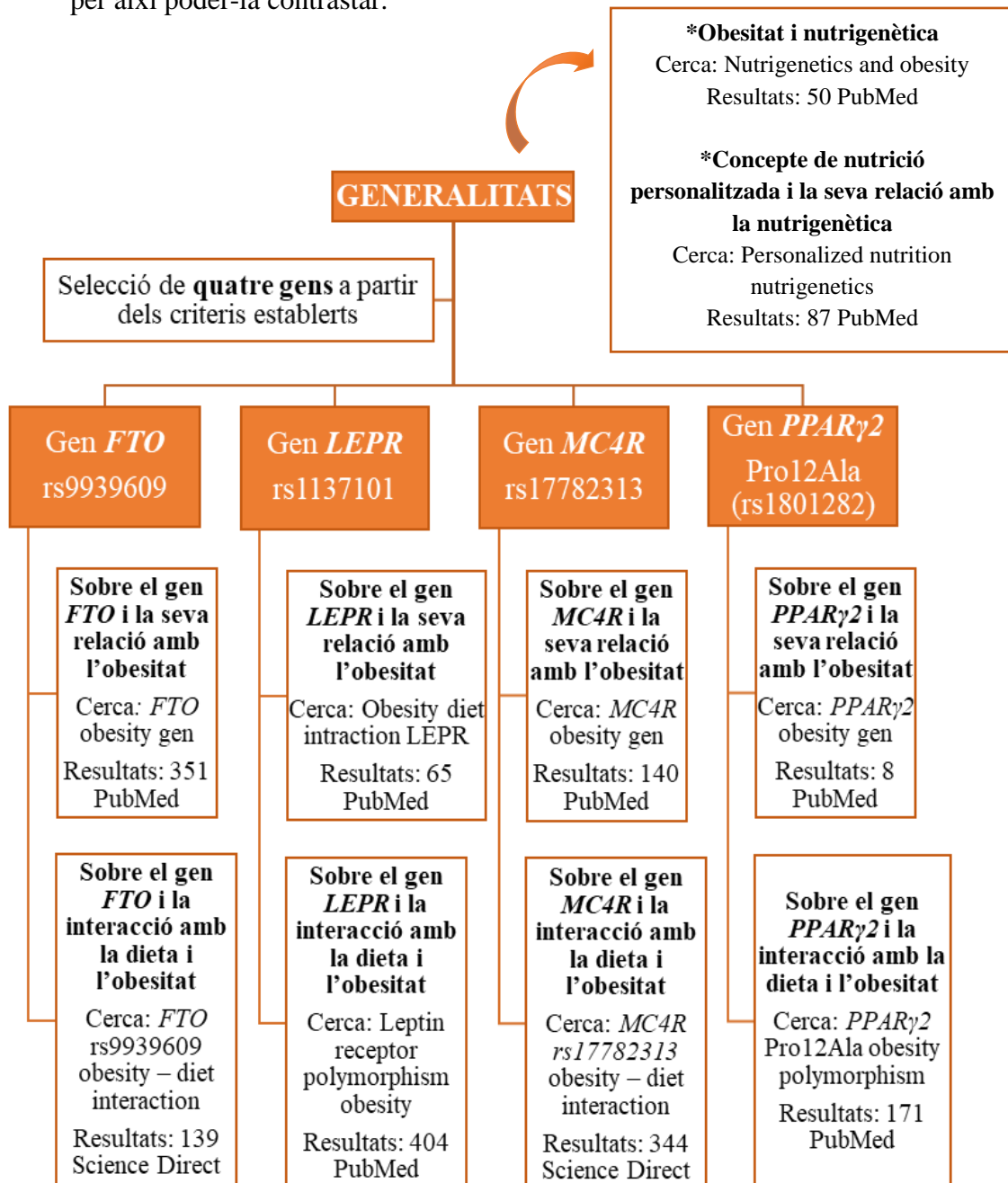
Tot i que alguns dels articles presents en aquestes bases de dades són d'accés tancat, la majoria dels que tenien interès per el desenvolupament del treball eren d'accés obert, o gràcies a la Universitat de les Illes Balears s'ha pogut accedir a ells.

Principalment, la base de dades més usada ha estat PubMed, ja que era la que presentava una major diversitat i uns resultats més enfocats en la temàtica tractada. Tot i així, també és cert que en la present investigació, els resultats obtinguts tant a PubMed com a Science Direct i Google Scholar eren molt similars. Per a poder realitzar el treball i la recerca bibliogràfica de manera idònia, aquesta s'ha dividit en diverses parts.

Primerament s'ha començat realitzant la recerca d'una manera més generalitzada, com a part central d'aquesta s'ha investigat sobre els conceptes d'obesitat monogènica i poligènica, índex de massa corporal, nutrigenètica i nutrició personalitzada, això s'ha fet consultant alguns articles de revisió. A partir d'aquí, s'han anat llegint articles el més recents possibles relacionats amb la temàtica tractada. A més, s'han seleccionat quatre gens, fixant-se amb el següents criteris (Figura 3):

- La seva relació amb l'obesitat poligènica i si presenten variants de risc relacionades amb aquesta.

- La seva interacció amb els nutrients i la dieta, i si poden ser modulables a través d'aquests.
- La quantitat i la qualitat d'informació relacionada amb el mencionat anteriorment que apareix sobre cada un dels gens en les bases de dades usades. S'ha valorat que aparegui informació d'interès en un elevat nombre d'articles, per així poder-la contrastar.



**Figura 3.** Exemple de les cerques realitzades mitjançant paraules clau, mencionant a que feia referència cada una, la base de dades que s'ha consultat i el nombre de resultats obtinguts.

Una vegada seleccionats els gens *FTO*, *LEPR*, *MC4R* i *PPAR $\gamma$ 2* de la manera mencionada anteriorment, s'ha anat realitzant una cerca d'informació més específica per a cada un d'ells, d'aquesta manera s'han pogut obtenir informació sobre les característiques de cada un, com actuen, quin dels seus polimorfismes seria el que és troba més relacionat amb el tema tractat i l'associació de cada un d'ells amb els diferents grups de nutrients que componen les dietes diàries de cada un (Figura 3).

Per acabar, s'ha anat profunditzant cap a conceptes més propis de cada polimorfisme, relacionats amb cerques que fessin referència tan sols a les variants de risc presents en cada un dels gens i a la prevenció de l'obesitat a través de la modulació d'aquestes variants a partir de la dieta (Figura 3).

El mètode usat en totes les cerques ha estat el mateix, primerament es duia a terme una selecció de paraules clau per cada cerca a realitzar i llavors aquestes s'introduïen al cercador de les bases de dades corresponents, que com s'ha comentat anteriorment, en aquest cas majoritàriament ha estat PubMed. Els resultats obtinguts per a cada cerca en la base de dades mencionada apareixen de manera cronològica per això, primerament es llegia el resum de tots els articles que poguessin tenir interès, de manera general fins a un màxim de 10 anys enrere.

Si una vegada llegits els resums, l'article es considerava útil i d'interès per a la recerca, s'aconseguia complet i es realitzava una primera lectura, centrant-se sobretot en la introducció, la discussió i la conclusió. Una vegada realitzada la primera lectura, es decidia si l'article en qüestió proporcionava suficient informació rellevant per a la recerca duta a terme.

Per altra banda, una manera diferent d'aconseguir alguns articles també útils per a la recerca, va ser consultant la bibliografia citada als articles aconseguits usant el mètode exposat anteriorment. Cal mencionar també que, tota aquesta informació va ser corroborada i ampliada en les tutories realitzades.

Finalment, a l'hora de dur a terme la redacció del treball s'han usat els articles i recursos enumerats a l'apartat de referències bibliogràfiques, obtinguts mitjançant els mètodes anteriorment explicats. A més, cal dir que també s'han consultat alguns articles que no

estan inclosos en la bibliografia, ja que han servit per a una millor comprensió dels diversos conceptes i coneixements obtinguts, però no han estat usats per a la redacció del treball.

## 6. Resultats

S'ha observat que existeixen un gran nombre de gens que poden relacionar-se amb l'obesitat poligènica i que al mateix temps poden ser modulats a partir de la dieta. Per això, la recerca bibliogràfica duta a terme s'ha centrat en veure quins són els gens i les variants polimòrfiques més comuns. Per seguidament observar quin efecte tenen sobre ells certes recomanacions nutricionals i relacionades amb l'estil de vida. A partir de tota la informació obtinguda, s'han seleccionat els següents gens:

- a. El gen associat a la massa grassa i l'obesitat (*FTO*)
- b. El gen que codifica per el receptor de leptina (*LEPR*)
- c. El gen que codifica per el receptor melanocortina – 4 (*MC4R*)
- d. El gen que codifica per el receptor activat per proliferadors de peroxisomes (*PPAR $\gamma$ 2*)

### a. Gen associat a la massa grassa i l'obesitat (*FTO*)

El gen *FTO* es troba localitzat al cromosoma 16 i codifica una proteïna de 505 aminoàcids que comparteix motius de la seva seqüència amb dioxigenases dependents de Fe (II) i 2-oxoglutarat (Zhou, Hambly, & McLachlan, 2017). Aquesta família enzimàtica pot reparar DNA i RNA alquilat per desmetilació oxidativa, cosa que suggereix que l'*FTO* pot estar involucrat en la desmetilació de DNA i RNA (Zhou et al., 2017).

Diversos estudis d'associació de genoma van concloure que presentar alguna variant en el primer intró del gen *FTO* es pot associar amb la presència d'alta d'adipositat (Zhou et al., 2017). S'ha observat que de tots els gens relacionats amb l'obesitat fins a la data l'*FTO* és el que té més efecte sobre aquesta, ja que és considerat el primer gen

clarament relacionat amb un major risc i predisposició de patir obesitat (Zhou et al., 2017).

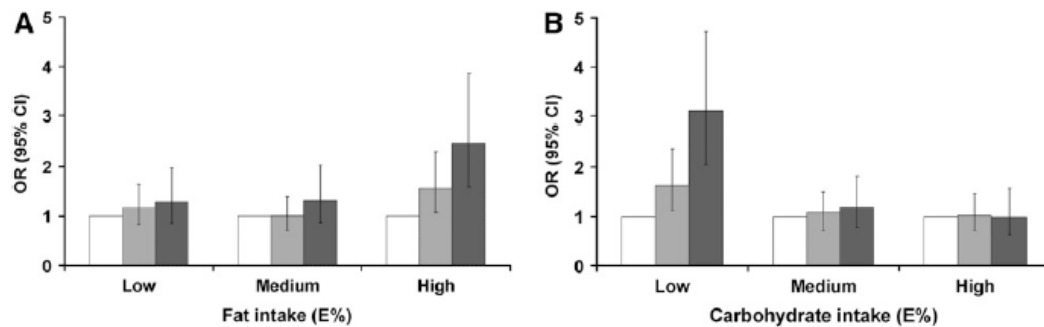
Aquest gen és troba altament expressat a l'hipotàlem, una regió involucrada en la regulació de la ingesta, per tant, es trobarà directament relacionat amb la sensació de gana i amb la regulació de la despesa d'energia (Sonestedt, Roos, Gullberg, Ericson, & Wirfa, 2009; García-Solís et al., 2016). Fins i tot, s'ha suggerit que pot influir en el control de la ingesta diària, igual que en la preferència per a un nutrient o un altre (Leońska-Duniec et al., 2016).

En els estudis realitzats fins a la data s'ha observat que el polimorfisme del gen *FTO* que presenta l'associació més forta entre el genotip i l'obesitat és l'SNP rs9939609 A/T, localitzat en el primer intró del gen i associat amb un excessiu risc d'augmentar de pes (García-Solís et al., 2016). Per al polimorfisme rs9939609 del gen *FTO* l'al·lel considerat de risc serà l'al·lel A (AA o AT) (Leońska-Duniec et al., 2016). S'ha vist que aquest al·lel es troba associat amb un increment de la ingesta d'energia, especialment de la ingesta de grassa (Sonestedt et al., 2009). Degut a això s'indica que els individus que presentin un genotip homozigot AA seran els que presentin un major risc de patir d'obesitat per al polimorfisme rs9939609 (Sonestedt et al., 2009), i es suggereix també que observant-lo es podrà valorar la interacció existent entre aquest polimorfisme, els factors dietaris i l'obesitat (Leońska-Duniec et al., 2016).

Un estudi realitzat per Sonestedt et al., (2009) mostra que la composició de macronutrients de la dieta podria modificar l'associació entre la variant rs9939609 de l'*FTO* i l'obesitat. L'efecte d'aquest polimorfisme es trobaria restringit a grups d'individus que consumissin dietes amb alts continguts de grassa i baix contingut de carbohidrats (Sonestedt et al., 2009). Indica també que en altres estudis realitzats s'ha observat una major ingesta d'energia i especialment de grassa als portadors del genotip AA de la variant estudiada de l'*FTO* (Sonestedt et al., 2009).

Pel que fa referència a la ingesta de macronutrients s'han observat diferències significatives entre els diferents genotips (Sonestedt et al., 2009). Els individus obesos portadors del genotip AA presenten un elevat percentatge d'energia provinent de la

ingesta de grassa i un menor percentatge d'energia derivada de la ingesta de carbohidrats (Sonestedt et al., 2009) (Figura 4).



**Figura 4.** Associació existent entre els diferents genotips de l'*FTO* i l'obesitat, dependent de les diferents categories d'ingesta dietètiques. La gràfica A fa referència a la ingesta de grassa com a un percentatge d'energia i la gràfica B fa referència a la ingesta de carbohidrats com a un percentatge d'energia. Les barres es corresponen amb els genotips de l'*FTO*: les blanques fan referència al genotip TT, les grises al genotip AT i les negres es corresponen amb el genotip AA (de risc). Les dades es troben ajustades en funció de l'energia, l'edat i el sexe. Font: Sonestedt et al., (2009).

Posteriorment, en un estudi realitzat per Zhou et al., 2017, s'ha observat que nens i adolescents portadors de l'al·lel de risc A presenten una major selecció de components energètics en cada menjada. A més, s'ha vist també que en adults pot provocar una pèrdua de control a l'hora de menjar, una disminució de la sacietat i una augment de la sensació de gana (Zhou et al., 2017).

És interessant mencionar la interacció existent entre l'activitat física i els genotips de la variant polimòrfica rs9939609 de l'*FTO*, diversos estudis han pogut observar que l'efecte d'aquesta variant sobre l'obesitat és veu reduïda en adults que practiquen activitat física (Leońska-Duniec et al., 2016). Per tant, es pot concloure que una reducció en el consum de grassa, un increment en la ingesta de carbohidrats i la realització d'activitat física poden ajudar a minimitzar la susceptibilitat davant d'aquest factor genètic (Leońska-Duniec et al., 2016). Per això, s'ha de tenir en compte que serà tan important la composició dietària com l'estil de vida i l'activitat física realitzada per poder modular la susceptibilitat de desenvolupar obesitat sent portador de la variant de risc rs9939609 del gen *FTO* (Leońska-Duniec et al., 2016).



## **b. Gen que codifica per el receptor de la leptina (*LEPR*)**

La leptina és una hormona metabòlica i neuroendocrina produïda i alliberada principalment per els adipòcits (Considine et al., 1996), juga un paper clau en la regulació del pes i la modulació de la ingesta (Boumaiza et al., 2012). A més, cal destacar la seva importància en l'increment del consum d'energia a partir de l'estimulació del metabolisme i l'activitat física, per així poder mantenir un balanç energètic (Leońska-Duniec et al., 2016).

Durà a terme la seva funció a través del seu receptor, el receptor de la leptina. Aquest, està format per una sola proteïna transmembrana, és membre dels receptors de citoquines i es troba localitzat al nucli ventral de l'hipotàlem (Chagnon et al., 2000; Répásy, Bokor, Erhardt, & Molnár, 2014). El gen que codifica per a aquest receptor és el gen *LEPR*, localitzat al cromosoma 1 i relacionat amb un important paper en la regulació de l'homeòstasi energètica (Répásy et al., 2014).

Se sap que el receptor de la leptina forma part de la via leptina – melanocortina (Paolini et al., 2016). A més, s'han estudiat diverses variants gèniques del gen *LEPR* per veure si aquestes presenten alguna relació amb la fisiopatologia de l'obesitat i altres complicacions associades (Paracchini, Pedotti, & Taioli, 2005). Degut a això i a que existeixen evidències de que si es presenta algun tipus de mutació i/o polimorfisme en aquest receptor les seves funcions es poden veure alterades induint a un excés d'ingesta, un gran nombre d'estudis han establert la relació existent entre l'obesitat i els polimorfismes més comuns del gen *LEPR* (Paolini et al., 2016).

S'ha observat que el gen *LEPR* pot presentar polimorfismes com el K109R a l'exó 4, el Q223R a l'exó 6 o el K656N a l'exó 14, tots relacionats amb el mencionat anteriorment (Paracchini et al., 2005). La recerca realitzada però, se centrarà tan sols en la interacció de la ingesta diària amb la variant gènica Q223R d'aquest gen, també anomenada variant rs1137101 A/G, ja que és una de les més comuns i de les que presenten una major prevalença en la població i una major relació amb el risc de patir obesitat (Domínguez-Reyes et al., 2015).

El polimorfisme rs1137101 A/G s'ha format a partir d'un canvi de l'al·lel A per l'al·lel G en el gen que codifica per al receptor de la leptina, aquest canvi com ja s'ha comentat es troba localitzat a l'exó 6 que codifica per la regió extracel·lular de la proteïna en el nucleòtid 688 i confereix un canvi d'una base d'adenina per guanina al codó 233, canviant així la càrrega d'un aminoàcid neutre (glutamina) a positiu (arginina) i en conseqüència afectant l'enllaç del receptor al seu lligant corresponent (Domínguez-Reyes et al., 2015).

En el polimorfisme anomenat anteriorment, l'al·lel G serà considerat de risc per a l'obesitat (Domínguez-Reyes et al., 2015). Generalment, els individus que presentin els genotips A/G + G/G de la variant gènica rs1137101 tendiran a presentar un major risc de ser obesos que els que no. També s'observarà en ells una ingesta major de calories i macronutrients (Domínguez-Reyes et al., 2015).

Durant la realització de la recerca, s'ha pogut observar una interacció gen – dieta per al polimorfisme rs1137101 del gen *LEPR*. La interacció dels al·lells de risc amb la dieta, deriva en un alt consum d'SFA i grassa total, cosa que s'associa amb obesitat i hipertrigliceridemia, entre altres patologies. A més, en individus obesos s'observa una ingesta major d'energia total que en individus que presenten pes normal, incloent carbohidrats, grassa total i proteïna (Domínguez-Reyes et al., 2015).

Això explica l'excés de pes com a resultat d'un alt consum d'energia provinent de macronutrients i àcids grassos, cosa que deriva amb un excés d'acumulació de lípids (Domínguez-Reyes et al., 2015). També s'han pogut veure diferències significatives entre la ingesta dietària d'individus obesos i individus que presenten un pes normal per aquest polimorfisme (Domínguez-Reyes et al., 2015).

Per tant, es pot concloure que la interacció dels al·lells de risc del polimorfisme rs1137101 amb una dieta rica en greixos promou l'obesitat i altres patologies ja que, la leptina no podrà dur a terme la seva funció adequadament degut a un deficient funcionament de les seves vies de senyalització (Domínguez-Reyes et al., 2015; Leońska-Duniec et al., 2016).

### c. Gen que codifica per el receptor de melanocortina-4 (*MC4R*)

El receptor de melanocortina-4 és un dels principals receptors implicats en la regulació central de l'homeòstasi energètica (Balthasar et al., 2005). Aquest receptor està format per una proteïna composta per 332 aminoàcids, codificada per un sol exó en el cromosoma 18q22 i es pot trobar àmpliament expressada en el cervell (Razquin, Marti, & Martinez, 2011). Aquesta proteïna, és molt coneguda com a un dels majors reguladors de la ingesta i del consum energètic (Leońska-Duniec et al., 2016). En conseqüència, el gen que la codifica s'ha establert com el segon locus més important associat amb variacions a l'IMC (Corella et al., 2012).

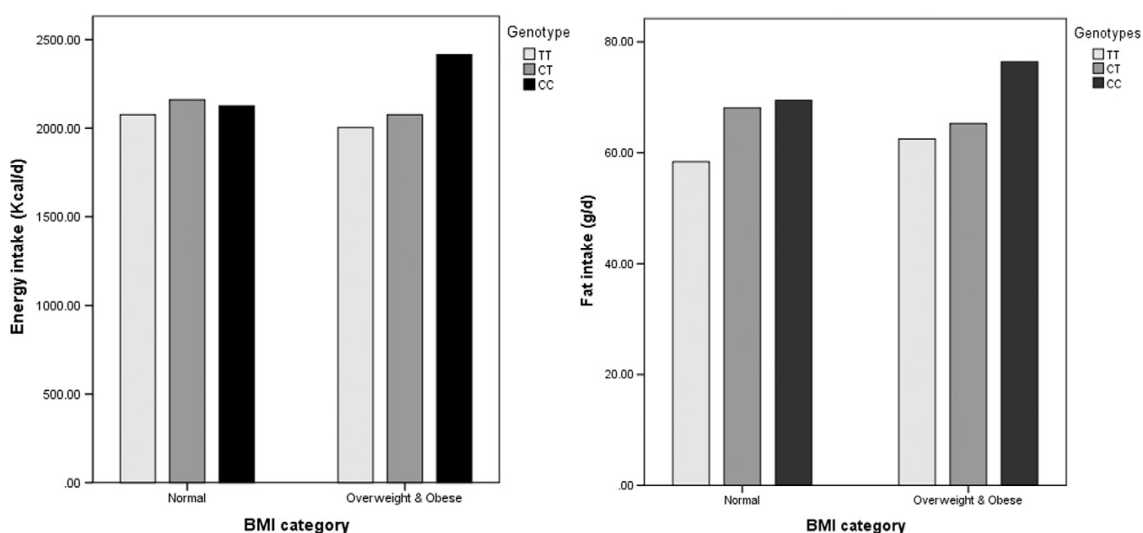
En referència a les evidències mencionades anteriorment, cal mencionar també que algunes de les variants més comuns del l'*MC4R*, com per exemple el polimorfisme rs17782313 d'aquest gen han resultat estar relacionades amb la via hipotalàmica de la ingesta d'energia (Bauer et al., 2009). Per tant, s'especula que aquesta variant pot influir en la funció de les proteïnes codificades per el gen interferint tant en la seva expressió com en la seva regulació i en conseqüència, afectant a la funcionalitat del receptor de melanocortina (Valette et al., 2013).

Com s'ha comentat anteriorment i segons diferents estudis d'associació de genoma, el polimorfisme rs17782313 C/T del gen que codifica per el receptor de melanocortina-4, és el que mostra una relació més estreta amb els trets que caracteritzen l'obesitat, tant en nens, com en adolescents i adults (Leońska-Duniec et al., 2016). El considerat al·lel de risc per al polimorfisme estudiat del gen *MC4R* és el C (CC + CT).

Degut a que el polimorfisme rs17782313 del gen *MC4R* es troba relacionat amb la via hipotalàmica de la ingesta, la seva presència es podrà associar amb una major ingesta d'energia total diària i també amb la ingesta d'una major quantitat de grassa dietària, la qual cosa tindrà com a conseqüència una major prevalença de l'obesitat si aquesta variant es presenta (Leońska-Duniec et al., 2016). Per altra banda, seria necessari destacar que altres recerques realitzades suggereixen també que la variant gènica rs17782313 del gen *MC4R* pot influir en la preferència per a certs nutrients, com per exemple una major ingesta de grasses per a obtenir energia, cosa que corroboraria

l'explicat anteriorment (Qi, Kraft, Hunter, & Hu, 2008). A més, s'han observat també associacions significatives entre el polimorfisme i l'increment de la sensació de gana (Khalilitehrani, Qorbani, Hosseini, & Pishva, 2015).

A la figura 5 és pot veure la relació que presenten els diferents genotips corresponents a l'*MC4R* amb l'IMC, a la vegada que es relacionen per una banda amb la ingesta de grassa (g/d) i per l'altra amb la ingesta d'energia (kcal/d) (Khalilitehrani et al., 2015).



**Figura 5.** Es pot observar la associació dels diferents genotips de l'*MC4R* amb l'IMC, en grups que presenten un pes normal i en grups amb sobrepès/obesos, en funció de la ingesta d'energia o de grassa. Les barres es corresponen amb els genotips del gen *MC4R*: les blanques fan referència al genotip TT, les grises al genotip CT i les negres es corresponen amb el genotip CC (de risc). Font: Khalilitehrani et al., (2015).

Per tant, observant la figura 5 i en base als diferents estudis consultats es suggereix que el polimorfisme rs17782313 de l'*MC4R* es troba estretament associat a l'obesitat en humans (Leońska-Duniec et al., 2016). De la mateixa manera, es pot veure que també pot ser modulable a partir de la dieta, ja que:

- S'observa que els portadors del genotip homozigot CC que pertanyen als grups amb sobrepès/obesitat es troba significativament associat amb una ingesta més alta d'energia que el genotip TT (Khalilitehrani et al., 2015).

- Els portadors del genotip CC dels grups amb sobrepès/obesitat mostren una ingesta significativament menor de carbohidrats i proteïnes que els portadors del genotip TT (Khalilitehrani et al., 2015).
- A més, es pot veure una associació significativa entre el polimorfisme de l'*MC4R* i la ingesta de grassa. I es pot insinuar que els portadors del genotip CC pertanyent als grups que presenten sobrepès/obesitat, ingereixen una major quantitat de grassa en la seva dieta (Khalilitehrani et al., 2015).
- També s'ha observat que l'efecte que té el polimorfisme rs17782313 damunt els trets que caracteritzen l'obesitat, és veu reduït si es duu un estil de vida actiu (Leońska-Duniec et al., 2016).

#### **d. El gen que codifica per el receptor activat per proliferadors de peroxisomes (*PPAR* $\gamma$ 2)**

El receptor activat per proliferadors de peroxisomes (*PPAR* $\gamma$ ), pertany a la superfamília de receptors d'hormones nuclears i juga un paper clau en l'emmagatzematge d'energia, la diferenciació dels adipòcits, la sensibilitat davant la insulina i el metabolisme lipídic (Mansoori, Amini, Kolahdooz, & Seyedrezazadeh, 2015; Becer & Çirakoğlu, 2017).

Diferents promotors generen tres isoformes diferents de l'mRNA d'aquest receptor: *PPAR* $\gamma$ 1, *PPAR* $\gamma$ 2 i *PPAR* $\gamma$ 3 de les quals la recerca es centrarà concretament amb la isoforma *PPAR* $\gamma$ 2, expressada majoritàriament en el teixit adipós i involucrada específicament en la regulació de l'adipositat i la homeòstasis de la glucosa (Garaulet, Smith, Hernández-González, Lee, & Ordovás, 2011). A més, també té la capacitat de regular la resposta davant la ingesta de nutrients (Becer & Çirakoğlu, 2017).

El gen *PPAR* $\gamma$ 2 es troba localitzat al cromosoma 3p25 (Becer & Çirakoğlu, 2017). S'han identificat diferents SNPs per a aquest, dels quals la recerca s'ha centrat amb el polimorfisme Pro12Ala (rs1801282) ja que és el més prevalent. El polimorfisme Pro12Ala del gen *PPAR* $\gamma$ 2 resulta de la substitució d'una citosina per una guanina en el nucleòtid 34 de l'exó B, això deriva en el canvi d'una prolina per una alanina en la

posició 12 de la proteïna PPAR $\gamma$ 2 (Mansoori et al., 2015; Becer & Çırakoğlu, 2017). Si el polimorfisme per al gen *PPAR $\gamma$ 2* es presenta, l'activitat d'aquest disminueix (Garaulet et al., 2011).

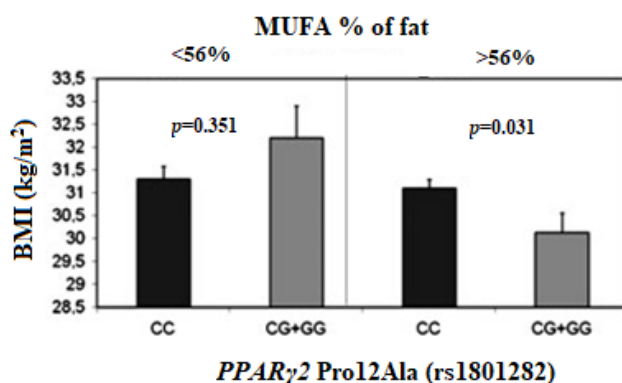
Durant els darrers anys i tot i que actualment encara existeix certa controvèrsia, molts estudis s'han centrat en la relació que presenta el polimorfisme Pro12Ala (rs1801282) del gen *PPAR $\gamma$ 2* amb la dieta i l'obesitat, observant que la relació que existeix entre aquests és significativa en diferents poblacions (Hsiao & Lin, 2014).

Un estudi realitzat per Garaulet et al. (2011), volia observar si el polimorfisme Pro12Ala (rs1801282) del gen *PPAR $\gamma$ 2* es trobava associat a obesitat, pèrdua de pes i resistència a la insulina, a més d'analitzar la interacció de la ingesta de grassa amb el polimorfisme en una població. L'estudi es va dur a terme en individus obesos o que presentaven sobrepès, amb una vida sedentària i una dieta desequilibrada, amb una baixa ingesta de carbohidrats i una ingesta de grassa i proteïnes per sobre dels nivells recomanats (Garaulet et al., 2011).

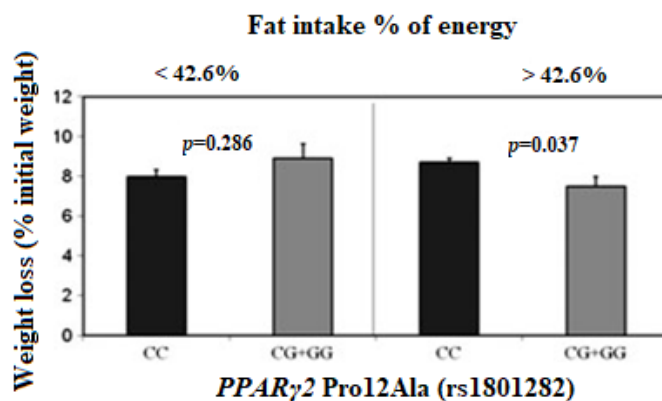
Una vegada dut a terme l'estudi, es va poder comprovar que existia una interacció gen – dieta entre els genotips del polimorfisme Pro12Ala (rs1801282) i la de MUFA afectant a l'IMC (Garaulet et al., 2011). Els individus que presentaven el genotip heterozigot Pro12/Ala 12 (CG) eren significativament menys obesos que els homozigots per l'al·lel Pro12 (CC), quan la ingesta de MUFA era elevada. En canvi si la ingesta de MUFA era baixa no s'observaven diferències significatives (Figura 6) (Garaulet et al., 2011).

També es va observar una interacció gen – dieta significativa entre el polimorfisme del gen *PPAR $\gamma$ 2* i la ingesta de grassa afectant a la pèrdua de pes total (Garaulet et al., 2011). Els individus que presentaven l'al·lel Ala12 (CG + GG) en el seu genotip i consumien una menor quantitat de grassa, presentaven una major pèrdua de pes si aquesta es comparava als portadors del genotip homozigot de l'al·lel Pro12 (CC). Per contra, quan la ingesta de grassa era més alta, es podia observar una menor pèrdua de pes per als portadors de l'al·lel Ala12 (CG + GG) respecte als portadors del genotip Pro12/Pro12 (CC) (Figura 7) (Garaulet et al., 2011).

Cal mencionar també que estudis realitzats anteriorment a aquest, van detectar una interacció entre els genotips del polimorfisme Pro12Ala i el ratio dietari PUFA:SFA. Els individus que presentaven l'al·lel Ala12 (G), eren més obesos que els que presentaven l'al·lel Pro12 (C), quan el ratio dietari de PUFA:SFA era baix (Garaulet et al., 2011).



**Figura 6.** Relació entre el genotip homozigot per l'al·lel Pro12 (CC), el genotip heterozigot (CG) i el genotip homozigot per l'al·lel Ala12 (GG), corresponents al polimorfisme Pro12Ala (rs1801282) del gen *PPAR $\gamma$ 2* amb la ingesta de MUFA i l'IMC, relacionant el percentatge d'ingesta de MUFA amb l'IMC. Font: Garaulet et al. (2011).



**Figura 7.** Relació entre el genotip homozigot per l'al·lel Pro12 (CC), el genotip heterozigot (CG) i el genotip homozigot per l'al·lel Ala12 (GG), corresponents al polimorfisme Pro12Ala (rs1801282) del gen *PPAR $\gamma$ 2* amb el percentatge d'ingesta de grassa total i la pèrdua de pes, relacionant el percentatge d'ingesta de grassa total amb la pèrdua de pes. Font: Garaulet et al. (2011).

Per altra banda, individus portadors dels dos al·lells pertanyents al polimorfisme Pro12Ala (rs1801282) van ser estudiats posteriorment. Els resultats de la recerca de Bouchard-mercier & Paradis, (2012) van concloure que, de manera general, es

presentava una major ingesta de grassa total en individus amb pes normal i portadors de qualsevol dels dos al·lels. I que, aquest efecte era major en individus obesos i també portadors de qualsevol dels dos al·lels (Bouchard-mercier & Paradis, 2012).

Finalment, investigacions realitzades per Hsiao & Qi (2014), donen suport a la possibilitat que el polimorfisme Pro12Ala (rs1801282) del gen *PPAR $\gamma$ 2* pugui ser determinant per a l'obesitat i trets associats a aquesta. Tot i així, com s'ha mencionat anteriorment, indiquen que s'han de dur a terme un major nombre d'investigacions en les quals participin un major nombre d'individus per poder extreure resultats més concloents (Hsiao & Lin, 2014).

## 7. Cas pràctic

Avui en dia, els coneixements que es tenen sobre les variants gèniques presents en el genoma i les interaccions d'aquestes amb la dieta són cada vegada majors, aquest fet ajuda als professionals a establir unes bases per a realitzar recomanacions nutricionals més òptimes depenent de la genètica que presenti cada un. Això deriva en el que es coneix com a dietes personalitzades.

Com que els requeriments nutricionals de cada un no depenen tan sols de paràmetres com l'edat, el sexe, la cultura, un estil de vida actiu o sedentari, etc. sinó que, com s'ha exposat anteriorment també poden ser modificats segons la variabilitat genètica de cada individu. L'elaboració de dietes personalitzades es duu a terme tenint en compte les condicions genètiques de cada un a la vegada que també es valora la relació que tenen aquestes condicions amb nutrició i salut.

D'aquesta manera, les dietes personalitzades suposaran certs beneficis davant les més tradicionals, per que malgrat es dugui un estil de vida saludable i es segueixi una dieta equilibrada, s'ha de tenir en compte que la genètica que presenta cada individu el pot predisposar més o menys a patir obesitat i/o altres patologies. Aquesta és una bona manera de prevenir-ho, millorar l'estat de salut i desenvolupar una recomanació nutricional més apropiada per a cada cas enfront a les recomanacions tradicionals.



Seguidament, s'exposarà el cas hipotètic d'un pacient amb sobrepès al qual se li realitzarà un estudi genètic i posteriorment se li recomanarà una dieta personalitzada que estigui d'acord amb les seves necessitats. En un cas real aquest estudi genètic hauria de ser més complet englobant un major nombre de gens, però aquí només se centrarà amb els gens que s'han revisat durant la realització d'aquest treball.

El resultat de l'estudi genètic que se li realitza al pacient conclou que en el seu genotip presenta SNPs en els gens *FTO*, *LEPR* i *MC4R* a més dels genotips de risc per a cada polimorfisme: AA, GG i CC respectivament. Per altra banda, cal dir que tot i presentar també un SNP en el gen *PPAR $\gamma$ 2*, no presenta l'al·lel de risc per a aquesta variant (Taula 2). Tenint en compte aquesta informació i el descrit a l'apartat de resultats sobre cada un d'aquests quatre gens i les seves variants, al pacient se li pot realitzar una recomanació nutricional adequada i basada amb les variants gèniques que presenta:

- La variant polimòrfica rs9939609 del gen *FTO* es troba fortament relacionada amb un increment de l'IMC, i si aquesta es presenta s'observa una major risc i predisposició de patir obesitat. Per tant si el pacient presenta l'SNP rs9939609 de l'*FTO* amb el genotip AA serà recomanable que augmenti la ingesta d'aliments rics en carbohidrats i que disminueixi la ingesta d'aliments grassos.
- Pel que fa referència al gen *LEPR* i tenint en compte que si es presenta el polimorfisme rs1137101 amb el seu genotip de risc la leptina no podrà dur a terme la seva funció adequadament, el que s'ha d'intentar si aquest es presenta és reduir el consum total d'energia, incloent aquí carbohidrats, proteïnes i qualsevol tipus de grassa.
- Cal tenir en compte que el polimorfisme rs17782313 de l'*MC4R*, mostra també una estreta relació amb el tret que presenten relació amb l'obesitat, i encara més si es presenta el seu al·lel de risc. Per tant, si el pacient presenta aquest polimorfisme caldrà que redueixi la ingesta de grassa provinent de la dieta, augmentant la ingesta d'aliments que presenten carbohidrats i proteïnes com a substituïts d'aliments més rics en grasses.

- Per acabar, també de saber que realitzar exercici físic de manera moderada beneficia els portadors d'aquests tres polimorfismes.

**Taula 2.** Classificació dels quatre gens que se li avaluaran al pacient, tenint en compte les variants genètiques de cada un, quin és el seu l'al·lel de risc i quin genotip presenta el pacient. Amb aquestes dades s'elabora una recomanació adequada a les necessitats del pacient.

| Gen                      | Polimorfisme | Al·lel de risc | Genotip    | Recomanació                             | Recomanació general                               |
|--------------------------|--------------|----------------|------------|---|---|
| <b>Gen <i>FTO</i></b>    | rs9939609    | A              | AA         | ↓ Grasses<br>↑ Carbohidrats             | Dieta hipocalòrica                                |
| <b>Gen <i>LEPR</i></b>   | rs1137101    | G              | GG         | ↓ Reduir consum total energia           | ↓ Grasses<br>↑ de manera controlada el consum     |
| <b>Gen <i>MC4R</i></b>   | rs17782313   | C              | CC         | ↓ Grasses<br>↑ Proteïnes i carbohidrats | sobretot de carbohidrats, però també de proteïnes |
| <b>Gen <i>PPARγ2</i></b> | Pro12Ala     | Ala12          | Pro12Pro12 | -                                       | Estil de vida actiu (realització exercici físic)  |

Una vegada clares quines són les recomanacions més convenientes d'acord amb les variants polimòrfiques que presenta el pacient, de manera general, la millor recomanació que se li pot fer és que segueixi una dieta hipocalòrica reduint el consum total de grasses, ja que la sobre-ingesta d'aquestes el perjudicarà. Podrà controlar la ingesta de grasses augmentant controladament la ingesta de carbohidrats i proteïnes. El pacient ha de saber també que no se li recomana cap mesura específicament relacionada amb el polimorfisme present al gen *PPARγ2* ja que no serà rellevant per a millorar la seva salut (Taula 2). Finalment, ha de tenir en compte que portar un estil de vida actiu i

saludable també serà important per ajudar-lo a disminuir l'efecte dels polimorfismes que presenta sobre l'obesitat i obtenir així uns millors resultats (Taula 2).

Una vegada realitzada la recomanació a mode d'exemple, es reitera la necessitat de tenir en compte el genoma complet si s'ha de realitzar una recomanació d'aquest tipus en un cas real. D'aquesta manera s'aconseguiria que la dieta recomanada estigués realment més adaptada a les necessitats del pacient.

Per acabar, cal recordar que tot i que en la majoria dels casos una dieta personalitzada serà més eficaç que una recomanació generalitzada, no serà un mètode que no pugui trobar-se influït per altres qüestions i que per això sempre serà necessari la realització d'un seguiment.

## 8. Conclusions

Una vegada realitzada la recerca bibliogràfica, es poden extreure les següents conclusions a partir dels resultats obtinguts:

- Els resultats assenyalen que existeixen un elevat nombre de gens i variants genètiques d'aquests que es troben associades d'una manera o altra amb l'obesitat, a la vegada que poden ser modulables a partir de dieta. Però, per realitzar aquest estudi tan sols s'han seleccionat quatre gens i els seus polimorfismes: el gen *FTO* i l'SNP rs9939609, el gen *LEPR* i l'SNP rs1137101, el gen *MC4R* i l'SNP rs17782313 i finalment, el gen *PPAR $\gamma$ 2* i l'SNP Pro12Ala (rs1801282). De tots ells, s'ha pogut veure que el gen *FTO* és el que presenta una major relació amb el risc de patir obesitat.
- Els quatre gens escollits i les seves variants polimòrfiques mostren una interacció amb la dieta i una estreta relació amb els trets que caracteritzen l'obesitat en molts dels estudis consultats. El coneixement d'aquestes interaccions pot conduir a la creació de dietes personalitzades, centrades en les condicions genètiques de cada individu i amb la relació que poden tenir aquestes amb la seva nutrició i salut. Per tant, la nutrició personalitzada suposarà un

benefici davant de les dietes convencionals o en la prevenció de malalties com l'obesitat. Tot i així, ja que s'ha vist que l'obesitat prové de la complexa interacció entre un gran nombre de factors dietaris i genètics, sempre serà necessari la realització d'un seguiment quan es realitzin aquestes dietes personalitzades, per així assegurar-se del seu correcte funcionament .

- Per poder extreure resultats més concloents sobre la relació entre dieta, genètica i obesitat s'haurà de tenir en compte que els resultats obtinguts poden dependre de la població en la qual es realitzi l'estudi i d'altres factors externs, com per exemple la possible interacció amb altres gens. Per això, serà necessari que es duguin a terme un major nombre d'investigacions.

## 9. Referències bibliogràfiques

- Antonio, J., Knafo, S., Kapoor, R., & Tartar, J. L. (2018). A fat mass and obesity-associated gene polymorphism influences fat mass in exercise-trained individuals. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0246-7>
- Balthasar, N., Dalgaard, L. T., Lee, C. E., Yu, J., Funahashi, H., Williams, T., Lowell, B. B. (2005). Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. *Cell*, 123(3), 493–505. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.035>
- Becer, E., & Çırakoğlu, A. (2017). EFFECT OF THE Pro12Ala POLYMORPHISM OF THE PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR  $\gamma$ 2 GENE ON LIPID PROFILE AND ADIPOKINES LEVELS IN OBESE SUBJECTS, 20(1), 71–80. <https://doi.org/10.1515/bjmg-2017-0007>
- Bouchard-mercier, A., & Paradis, A. (2012). Associations between Polymorphisms in Genes Involved in Fatty Acid Metabolism, 4, 1–12. <https://doi.org/10.1159/000336511>
- Boumaiza, I., Omezzine, A., Rejeb, J., Rebhi, L., Ouedrani, A., Ben Rejeb, N., Bouslama, A. (2012). Relationship Between Leptin G2548A and Leptin Receptor Q223R Gene Polymorphisms and Obesity and Metabolic Syndrome Risk in Tunisian Volunteers. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 16(7), 726–733. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2011.0324>

- Chagnon, Y. C., Wilmore, J. H., Borecki, I. B., Chagnon, M., Gagnon, J., Pe, L., Activity, P. (2000). Associations between the Leptin Receptor Gene and Adiposity in Middle-Aged Caucasian Males from the Heritage Family Study \*, 85(1).
- Comerford, K. B., & Pasin, G. (2017). Gene-Dairy Food Interactions and Health Outcomes: A Review of Nutrigenetic Studies. *California Dairy Research Foundation (CDRF)*, 9(710), 2–17. <https://doi.org/10.3390/nu9070710>
- Corella, D., Ortega-Azorín, C., Sorlí, J. V., Covas, M. I., Carrasco, P., Salas-Salvadó, J., Estruch, R. (2012). Statistical and Biological Gene-Lifestyle Interactions of MC4R and FTO with Diet and Physical Activity on Obesity: New Effects on Alcohol Consumption. *PLoS ONE*, 7(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052344>
- De Lorenzo, D., Serrano, J., Portero – Otín, M., & Pamplona, R. (2011). *Nutrigenómica y Nutrigenética: Hacia la nutrición personalizada*. Barcelona, España, Libbooks Barcelona.
- De Lorenzo, D. (2012). Perspectivas presentes y futuras de la Nutrigenómica y la Nutrigenética en la medicina preventiva. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, 32(2), 92–105.
- Domínguez-Reyes, T., Astudillo-López, C. C., Salgado-Goytia, L., Muñoz-Valle, J. F., Salgado-Bernabé, A. B., Guzmán-Guzmán, I. P., Parra-Rojas, I. (2015). Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects. *Lipids in Health and Disease*, 14(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0112-4>
- Florianne Bauer, Clara C Elbers, Roger AH Adan, Ruth JF Loos, N Charlotte Onland-Moret, Diederick E Grobbee, Jana V van Vliet-Ostaptchouk, Cisca Wijmenga, and Y. T. van der S. (2009). Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 951–958. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27781>.
- Garaulet, M., Smith, C. E., Hernández-González, T., Lee, Y.-C., & Ordovás, J. M. (2011). PPAR gamma Pro12Ala interacts with fat intake for obesity and weight loss in a behavioural treatment based on the Mediterranean diet, 55, 1771–1779. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100437>
- García-Solís, P., Reyes-Bastidas, M., Flores, K., García, O. P., Rosado, J. L., Méndez-Villa, L., Solís-Sainz, J. C. (2016). Fat mass obesity-associated (FTO) (rs9939609) and melanocortin 4 receptor (MC4R) (rs17782313) SNP are positively associated

- with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. *British Journal of Nutrition*, 116(10), 1834–1840. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003779>
- Hsiao, T.-J., & Lin, E. (2014). The Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator- activated receptor gamma ( PPARG ) gene in relation to obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population. *Endocrine Genetics /Epigenetics*, (6). <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0407-7>
- Huang, T., & Hu, F. B. (2015). Gene-environment interactions and obesity: recent developments and future directions. *BMC Medical Genomics*, (Suppl 1), 1–6. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-3530-2\\_47](https://doi.org/10.1007/978-981-10-3530-2_47)
- Khalilitehrani, A., Qorbani, M., Hosseini, S., & Pishva, H. (2015). The association of MC4R rs17782313 polymorphism with dietary intake in Iranian adults. *Gene*, 563(2), 125–129. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.03.013>
- Kohlmeier, M., De Caterina, R., Ferguson, L. R., Görman, U., Allayee, H., Prasad, C., Martinez, J. A. (2016). Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalized Nutrition: Part 2 – Ethics, Challenges and Endeavors of Precision Nutrition. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 9(1), 12–27. <https://doi.org/10.1159/000445350>
- Leońska-Duniec, A., Ahmetov, I. I., & Zmijewski, P. (2016). Genetic variants influencing effectiveness of exercise training programmes in obesity - An overview of human studies. *Biology of Sport*, 33(3), 207–214. <https://doi.org/10.5604/20831862.1201052>
- Mansoori, A., Amini, M., Kolahdooz, F., & Seyedrezazadeh, E. (2015). Obesity and Pro12Ala Polymorphism of Receptor-Gamma Gene in Healthy Adults : A Systematic Review and Meta-Analysis, 67, 104–118. <https://doi.org/10.1159/000439285>
- Marti, A., Moreno-Aliaga, M. J., Zulet, M. A., & Martínez, J. A. (2005). Avances en nutrición molecular: Nutrigenómica y/o nutrigenética. *Nutricion Hospitalaria*, 20(3), 157–164. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.04.005>
- Paolini, B., Maltese, P. E., Del Ciondolo, I., Tavian, D., Missaglia, S., Ciuoli, C., Pompucci, G. (2016). Prevalence of mutations in LEP, LEPR, and MC4R genes in individuals with severe obesity. *Genetics and Molecular Research*, 15(3), 1–11. <https://doi.org/10.4238/gmr.15038718>
- Paracchini, V., Pedotti, P., & Taioli, E. (2005). Genetics of leptin and obesity: A HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, 162(2), 101–114.

<https://doi.org/10.1093/aje/kwi174>

- Qi, L., Kraft, P., Hunter, D. J., & Hu, F. B. (2008). The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. *Human Molecular Genetics*, *17*(22), 3502–3508. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn242>
- Ramos-Lopez, O., Milagro, F. I., Allayee, H., Chmurzynska, A., Choi, M. S., Curi, R., Martínez, J. A. (2017). Guide for current nutrigenetic, nutrigenomic, and nutriepigenetic approaches for precision nutrition involving the prevention and management of chronic diseases associated with obesity. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, *10*(1–2), 43–62. <https://doi.org/10.1159/000477729>
- Razquin, C., Marti, A., & Martinez, J. A. (2011). Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPAR $\gamma$ . Approaches for personalized nutrition. *Molecular Nutrition and Food Research*, *55*(1), 136–149. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000445>
- Répásky, J., Bokor, S., Erhardt, É., & Molnár, D. (2014). Association of Gln223 Arg polymorphism of the leptin receptor gene with indicators of energy expenditure in obese children. *Nutrition*, *30*(7–8), 837–840. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.01.012>
- Robert V. Considine, Madhur K. Sinha, Mark L. Heiman, Aidas Kriauciunas, Thomas W. Stephens, Mark R. Nyce, Joanna P. Ohannesian, Cheryl C. Marco, Linda J. Mckee, Thomas L. Bauer, J. F. C. (1996). Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *The Endocrinologist*, *6*(4), 349. <https://doi.org/10.1097/00019616-199607000-00020>
- Rohde, K., Keller, M., Poulsen, C., Blüher, M., Kovacs, P., & Böttcher, Y. (2018). Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism Clinical and Experimental*, *14*. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.007>
- Silvera Rodríguez, M. B., Martínez - Piñero Muñoz, L., & Carraro Casieri, R. (2007). Nutrigenómica, obesidad y salud pública. *Revista Espanola de Salud Publica*, *81*(5), 475–487. <https://doi.org/10.1590/S1135-57272007000500005>
- Sonestedt, E., Roos, C., Gullberg, B., Ericson, U., & Wirfa, E. (2009). Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity 1 – 3, (1), 1418–1425. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27958.1>
- Tejero, M. E. (2008). Genetics of obesity. *Boletín médico del Hospital Infantil de*

México, 65(6), 441-450. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 65(6), 441-450. Retrieved from [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-11462008000600005&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-11462008000600005&script=sci_arttext&tlng=en)

Valette, M., Bellisle, F., Carette, C., Poitou, C., Dubern, B., Paradis, G., Czernichow, S. (2013). Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: A literature review. *International Journal of Obesity*, 37(8), 1027-1035. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.169>

Wu, H., Wylie-Rosett, J., & Qi, Q. (2013). Dietary Interventions for Weight Loss and Maintenance: Preference or Genetic Personalization? *Current Nutrition Reports*, 2(4), 189-198. <https://doi.org/10.1007/s13668-013-0061-3>

Xia, Q., & Grant, S. F. A. (2013). The genetics of human obesity. *New York Academy of Sciences*, 1281, 178-190. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.010>

Zhou, Y., Hambly, B. D., & McLachlan, C. S. (2017). FTO associations with obesity and telomere length. *Journal of Biomedical Science*, 24(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0372-6>