

OBESIDAD Y GENES ASOCIADOS

OBESITY AND ASSOCIATED GENES

Inmaculada Ruiz Prieto¹

¹Instituto de Ciencias de la Conducta (ICC)

Correspondencia: Inmaculada Ruiz Prieto, inma.irp@gmail.com

Instituto de Ciencias de la Conducta

C/Virgen del Monte 31, CP: 41011, Sevilla

RESUMEN

Interacciones complejas entre genoma y factores ambientales pueden modular la expresión de genes implicados en el metabolismo, determinando la susceptibilidad de desarrollar patologías crónicas como la obesidad.

En los últimos años se ha demostrado la influencia de determinados polimorfismos de genes asociados al desarrollo de la obesidad. Los más relevantes por su actualidad e importancia son: polimorfismo Q223R de LEPR, V103I G/A de MC4R, +2138CAGACC de MC3R, PLIN1 (6209T>C), PLIN4 (11482G>A), FTO, rs7566605 de INSIG2, -1131T>C de APOA5, -265T>C de APOA2 y clock genes.

Palabras clave: obesidad, genes, genética, epigenética, nutrigenómica, nutrigenética.

ABSTRACT

Complex interactions between genome and environmental factors can modulate the expression of genes involved in metabolism and it could determine the susceptibility of developing chronic diseases such as obesity.

In recent years it has shown the influence of certain polymorphisms of genes associated with the development of obesity. The most relevant are: Q223R LEPR's polymorphism, V103I G/A in MC4R, +2138CAGACC in MC3R, PLIN1 (6209T>C), PLIN4 (11482G>A), FTO, rs7566605 in INSIG2, -1131T>C in APOA5, -265T>C in APOA2 and clock genes.

Key words: obesity, genes, genetic, epigenetic, nutrigenomic, nutrigenetic.

INTRODUCCIÓN

La obesidad, por definición, es un aumento anormal de la proporción de células grasas, especialmente en las vísceras y en el tejido subcutáneo del cuerpo (1), asociado a múltiples enfermedades cardiovasculares (2). Su prevalencia en el mundo está aumentando (3-4), así por ejemplo, en el año 2010, en la ciudad de Sevilla, se estimó un 29.4% de sobrepeso y obesidad infantil (6-12 años), siendo un 15.2% la prevalencia de obesidad (5).

Dentro de las causas de obesidad se encuentran los factores ambientales, como estilo de vida, dieta, ejercicio, clima, ciclo luz-oscuridad y estrés y los factores genéticos o biológicos (6). De ellos, los factores genéticos son los que se han empezado a estudiar hace menos años, dado que no se conocían técnicas que permitiesen investigar las características genéticas de las personas que condicionasen su fenotipo final.

En 1869 Miescher aisló la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) y en 1953 se publicaba la estructura de ADN, esclarecida por Watson y Crick, dando paso a la biología molecular (7). Más tarde, en 1982, Karen Mullis descubrió la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), herramienta de la biología molecular que permite generar copias de un fragmento de ADN seleccionado (8). En 2001, las técnicas de análisis genético junto a la tecnología informática permitieron completar la secuenciación del genoma humano (9). En la actualidad, la tecnología de biochips o microarrays, descubierta en 1990, facilita un análisis más completo de la expresión génica (10). Todo ello,

permite clarificar la susceptibilidad genética en el desarrollo, tratamiento y prevención de patologías crónicas como la obesidad.

Ciencias como la nutrigenética o nutrigenómica se encargan del estudio de la variación genética entre la dieta y el fenotipo y cómo la comida y sus componentes influyen en la expresión genética, respectivamente (11).

El objetivo del presente trabajo es hacer una revisión de los genes asociados a obesidad de mayor relevancia en la actualidad.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda de referencias bibliográficas en las bases de datos Medline, Sciencedirect y Scopus a través de las palabras clave: “obesity”, “genetic”, “genes”, “obese genes”, “epigenetic”, “nutrigenomic”, “nutrigenetic” y “clock genes”.

De un total de 31 artículos completos y 42 resúmenes se emplearon 49 referencias por su relevancia con la revisión.

RESULTADOS

Determinar los fenotipos concretos asociados a obesidad resulta complejo ya que se dan variaciones genéticas moduladas por factores ambientales. Por otro lado, deben tenerse en cuenta también las interacciones gen-gen (12).

Exceptuando algunos casos de obesidad monogénica, habitualmente la obesidad suele ser poligénica y la susceptibilidad a desarrollarla presenta una variación interpersonal de entre 40 y 70% (12).

En una revisión se recopilaron 127 genes que habían demostrado asociaciones significativas entre variaciones genéticas y obesidad (13). De todos ellos, los más relevantes por su interés y actualidad son:

Leptina

La leptina es una hormona producida por los adipocitos cuya función se piensa que es suprimir el apetito mediante la regulación del balance energético (14). El gen LEP se encuentra en el cromosoma 7q31.3 (15).

Uno de los primeros estudios de asociación genética a la obesidad fue la leptina, a través de un análisis de arquitectura genética en modelo animal, concretamente con ratones ob/ob. Se observó que éstos desarrollaban obesidad de forma temprana, presentaban hiperfagia, reducción del gasto energético y resistencia a la insulina por la ausencia de una proteína codificada por el gen LEP. Por otro lado, otro estudio determinó que, los depósitos de masa grasa corporal disminuían en los ratones ob/ob tratados con inyecciones de leptina (16-17). Posteriormente se observó que la deficiencia congénita en humanos se asociaba a obesidad severa y de temprano desarrollo (18). Además, se observó que personas con mutaciones en el receptor de la leptina presentaban insensibilidad a esta hormona, hiperfagia, trastornos metabólicos, obesidad mórbida y alteraciones neuroendocrinas (19).

No obstante, la obesidad monogénica es infrecuente en la población general, siendo frecuentes los polimorfismos en los genes LEP y LEPR (cromosoma 1p31). Recientemente se asociaron el polimorfismo -2548G>A del gen LEP y el Q223R del gen LEPR a la obesidad poligénica en humanos, concluyéndose que

el polimorfismo homocigoto RR del gen LEPR se asociaba significativamente con un menor riesgo de desarrollar obesidad, no siendo significativa la asociación con el polimorfismo del gen LEP (20-21).

Receptores de melanocortina

Los receptores de melanocortina forman parte del sistema melanocortínico, encargándose de la homeostasis energética.

El receptor 4 de melanocortina (MC4R) se encuentra en el cromosoma 18q22 (22). Se ha observado que personas con obesidad, homocigotos para las mutaciones de este gen, presentaban menor peso que aquellos heterocigotos. Pero existen pocas personas en la población general con este tipo de mutación (23). Personas con el polimorfismo V103I (G/A) presentaban un Índice de Masa Corporal (IMC) menor que los homocigotos G/G, siendo significativa su relación con el riesgo de desarrollar obesidad (24).

La inserción de seis nucleótidos CAGACC en la posición +2138 del receptor 3 de melanocortina (MC3R) se asoció a la adiposidad en humanos, siendo menor el peso de las personas con obesidad que presentaban ese polimorfismo (25-26).

Perlípinas

Las perlípinas son fosfoproteínas localizadas en la superficie intracelular de las gotas de lípidos que desempeñan su función impidiendo la hidrólisis de los triglicéridos. Por tanto, participan en las funciones de lipólisis y

almacenamiento de lípidos (27). El gen PLIN se encuentra en el cromosoma 15q26.1.

En estudios en animales, se ha observado que aquellos ratones que no expresaban perlipina no acumularon grasa, aumentándose la tasa de metabolismo basal. En ratones que no expresaban LEP, no se desarrolló el fenotipo de obesidad (28-29). De los distintos polimorfismos del gen PLIN, PLIN 1 (6209T>C) y PLIN 4 (11482G>A), alelos C y A, respectivamente, se asociaron a un menor IMC en mujeres de población general, resultando un menor riesgo de desarrollar obesidad en aquellas mujeres con el alelo A en PLIN 4, sin embargo, este polimorfismo, una vez establecido el sobrepeso actúa dificultando la pérdida de peso (27,30).

Fat mass and obesity associated

El gen FTO se encuentra en el cromosoma 16. Se descubrió en 2002, en un ratón transgénico y, aunque actualmente se desconoce la función de la proteína que codifica diversos polimorfismos se asocian a obesidad temprana en niños y severa en adultos (31). Variaciones en el primer intrón se asocian al IMC y la presencia de un alelo de riesgo se asocia a un incremento de peso. Sin embargo, ni los resultados son consistentes ni se conoce el mecanismo mediante el cual el gen FTO puede estar modulando el peso corporal (32).

Insulin-induced gene 2

El polimorfismo rs7566605 en el cromosoma 2q14.1, cercano al gen INSIG2, se asoció fuertemente a obesidad, aunque estudios posteriores determinaron que

este riesgo solo explicaba la vulnerabilidad en un 10% de la población general (33).

Apolipoproteínas

El gen APOA5 se encuentra en el cromosoma 11q23. Participa en las funciones de metabolismo de los triglicéridos, almacenamiento y movilización de grasa (34-35). El polimorfismo -1131T>C se asocia al riesgo de obesidad. Parece que las personas homocigotas para el alelo T incrementarían su IMC con un consumo elevado de grasa, mientras que con el alelo minoritario C un mayor consumo de grasa no se asocia a un aumento del peso corporal, teniendo menos riesgo de desarrollar obesidad (36).

El gen APOA2 se encuentra situado en el cromosoma 1q21-q23. Integra la lipoproteína de alta densidad (HDL) sin embargo su función no es bien conocida, si bien, mediante interacciones con proteínas transportadoras de lípidos, lipasas y receptores de HDL regula los niveles de colesterol, el remodelado de las moléculas de HDL y el almacenamiento de colesterol (37-38). El polimorfismo -265T>C se asocia a distinto consumo de alimentos (con elevado consumo de grasa y proteína), medidas antropométricas y riesgo de desarrollar obesidad, siendo mayor en homocigotos CC (39).

Clock genes

Los genes reloj son un conjunto de genes que marcan los ritmos circadianos de distintas moléculas (insulina, glucagón, hormona de crecimiento, cortisol, leptina y ghrelina), regulando la biología de los adipocitos y las sensaciones de hambre-saciedad, lo que influye en el grado de obesidad (40). Mediante una red

de interacciones los genes reloj regulan 10-30% de los genes implicados en el metabolismo (CLOCK, BMAL1, PER1, PER2, PER3, CRY1, CRY2, Rev-Erva, Rora, PPara), si bien los mecanismos no están clarificados. Además, se han hallado diferencias en cuanto a sexo en la asociación de los genes reloj a la obesidad y a la regulación circadiana, de modo que, parece que las mujeres mantienen una regulación más diurna mientras que la regulación en hombres es más nocturna (40-43).

El gen CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) ha mostrado en animales que su función en el núcleo arcuato puede reducir IMC y grasa corporal total, atenuar hiperleptinemia y aumentar la sensibilidad a la leptina (44). Ratones homocigotos para este gen mostraron un ritmo de ingesta alterado, hiperfagia, obesidad, hiperlectinemia, hiperlipidemia, esteatosis hepática, hiperglicemia e hipoinsulinemia⁴⁰. Los polimorfismos rs3749474, rs4580704 y rs1801260 (3111T4C) se asocian al IMC, ingesta energética y obesidad, resultando que personas con estos polimorfismos del gen CLOCK comen más y más grasas, duermen menos y tienen un mayor grado de obesidad (40).

En humanos, se ha observado que el nivel de metilación se asociaba con adiposidad, parámetros antropométricos, IMC y gasto energético, asociándose dichas metilaciones en los genes CLOCK, BMAL1 (Brain and Muscle-Arnt-Like 1) y PER2 (Period 2) a obesidad (45). Además, respuesta alterada a la privación de sueño, preferencia diurna y estructura nocturna parece estar codificado por el gen PER3 (Period 3) en humanos, reduciéndose el riesgo de obesidad. Parece que, aquellas personas con alteraciones en los genes PER1 y

PER2, son más propensos a desarrollar obesidad pues, se asocia a comportamiento obesogénico, discontinuidad en los tratamientos de la obesidad, estrés inducido por la dieta y comer por aburrimiento (40,46).

DISCUSIÓN

Los estudios en modelos animales han permitido profundizar en el conocimiento de los genes que regulan el peso corporal, sin embargo, alteraciones en un único gen no parecen ser responsables de la obesidad en humanos ya que apenas se han encontrado pacientes obesos con disfunción total de estos genes (47-49).

Además, en humanos hay falta de replicación por varianzas interpersonales, influencia en la modulación del genoma por factores ambientales y redes de interacciones genéticas y moleculares. Todo ello, dificulta la obtención de resultados consistentes que permitan profundizar en el conocimiento de las causas de la obesidad (49).

El interés por definir los genes implicados en el desarrollo de la obesidad radica en la posibilidad de realizar campañas eficientes de prevención, por ejemplo en aquella persona en la que el consumo de una dieta rica en grasa pueda producir un aumento del peso corporal y el tejido adiposo, así como recomendar un estilo de vida y de alimentación personalizado que lleve a un tratamiento más efectivo. Sin embargo, para poder determinar los genes en estudios epidemiológicos se requiere un mayor nivel de evidencia que, en la actualidad, la nutrigenómica, nutrigenética y epigenética no han demostrado (11).

No obstante, distintos estudios en diferentes países han demostrado que algunos polimorfismos de determinados genes están implicados en el desarrollo de la obesidad.

Los polimorfismos V103I G/A de MC4R en homocigosis G/G, +2138CAGACC de MC3R y PLIN4 en homocigosis A>A se relacionan con un IMC más bajo. PLIN1 en homocigosis C>C se relaciona con un IMC más bajo en mujeres (22-30). El gen FTO modula el peso corporal, aunque se desconoce el mecanismo de acción (31-32). Q223R de LEPR en homocigosis RR y el polimorfismo de MC3R se relacionan con la adiposidad (20-26).

El polimorfismo -1131T>C en homocigosis T>T se relaciona con un IMC más elevado en personas con un elevado consumo de grasa y el polimorfismo -265T>C, homocigoto C>C regula el metabolismo del colesterol (34-39).

Los genes reloj regulan el metabolismo de los adipocitos. De ellos, los genes PER2, BMAL1 y CRY1 se relacionan con la grasa abdominal y el riesgo cardiovascular en personas con obesidad. BMAL1, concretamente, participa en la diferenciación de los adipocitos y en la lipogénesis de los adipocitos maduros. CLOCK y PER2 participan en la regulación circadiana de la sensación de apetito. Y PER2, además, se relaciona con depresión estacional y trastorno bipolar de la personalidad, modulando ciertos comportamientos obesogénicos. En resumen, la disfunción de los genes reloj en condiciones de trabajos por turnos, privación de sueño o ingesta nocturna se relacionan con el desarrollo de obesidad (40).

CONCLUSIÓN

Interacciones complejas entre genoma y factores ambientales pueden modular la expresión de genes implicados en el metabolismo determinando la susceptibilidad de desarrollar patologías crónicas como obesidad (6,11,47-49), lo que se ha planteado como un nuevo futuro en la configuración de tratamiento, dietético especialmente, en obesidad y como medida de prevención de patologías crónicas.

Sin embargo, dada la complejidad de realización de estudios epidemiológicos y el coste de las pruebas de determinación genética, ¿será posible determinar el genoma de las personas a fin de prevenir el desarrollo de patologías como la obesidad y configurar un tratamiento individualizado, más eficaz, una vez instaurada la enfermedad?

REFERENCIAS

1. Diccionario Mosby pocket de medicina, enfermería y ciencias de la salud. 4ª Ed. España: Elsevier Mosby; 2009. Obesidad; p. 955.
2. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation*. 1998; 97: 2009-100.
3. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva (Suiza): WHO; 2000.
4. Hernández Triana M, Ruiz Álvarez V. Obesidad, una epidemia mundial. Implicaciones de la genética. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2007; 26 (2): 1-10.

5. García Martín MA, Muñoz Rebollo R, Conejo Gaspar G, Rueda de Castro AM, Sánchez Perea J, Garrucho Rivero G. Plan municipal de salud alimentaria. Estudio antropométrico y de hábitos de alimentación y actividad física en escolares de 6 a 12 años de la ciudad de Sevilla. Observatorio de salud. Área de familia, asuntos sociales y zonas de especial actuación. Dirección general de familia y salud. Excmo. Ayuntamiento de Sevilla; 2012.
6. Tovar AR, Torres N. La Nutriología molecular: una nueva era de la nutrición. *Revista de investigación clínica*. 2003; 55 (2): 177-89.
7. Bourges H. La Nutriología a partir de la “doble hélice”. *Revista de investigación clínica*. 2003; 55 (2): 220-26.
8. Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase catalysed chain reaction. *Methods in Enzymology*. 1987; 155: 335-50.
9. Venter C, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton G et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001; 16: 1304-51.
10. Lemieux B, Aharoni A, Schema M. Overview of DNA chip technology. *Molecular Breeding*. 1998; 4: 277-89.
11. Pérez Cruz E, Meléndez Mier G, Zúñiga Rivera A. Genómica nutricional: perspectivas para el futuro. *Revista de endocrinología y nutrición*. 2005 Oct-dic; 13 (4): 190-6.
12. Paquot N, De Flines J, Rorive M. Obesity: a model of complex interactions between genetics and environment. *Rev Med Liege*. 2012 May-Jun; 67 (5-6): 332-6.

13. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, WaltsB, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map:the 2005 update. *Obesity*. 2006; 14: 529-644.
14. Diccionario Mosby pocket de medicina, enfermería y ciencias de la salud. 4ª Ed. España: Elsevier Mosby; 2009. Leptina; p. 804.
15. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masukazi H, Mori K, Okakazi T et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem*. 1995; 270: 27728-33.
16. Trayhurn P. New insights into the development of obesity: obese genes and leptin system. *Proc Nutr Soc*. 1996; 55: 783-91.
17. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D et al. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995; 269: 543-6.
18. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenetic obesity in humans. *Annu Rev Med*. 2005; 56: 443-58.
19. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998; 392: 398-401.
20. Portolés O, Sorlí JV, Francés F, Coltell O, González JL, Sáiz C, Corella D. Effect of genetic variation in the leptin gene promoter and the leptin receptor gene on obesity risk in a population-based case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21: 605-12.
21. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2005; 162: 101-14.

22. Buttler AA. The melanocortin system and energy balance. *Peptides*. 2006; 27: 281-90.
23. Nogueiras R, Wiedmer P, Pérez-Tilve D, Veyrat-Durebex C, Keogh JM, Sutton GM et al. The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism. *J Clin Invest*. 2007; 117: 3: 475-88.
24. Heid IM, Vollmert C, Hinney A, Döring A, Geller F, Löwel H et al. Association of the 1031 MC4R allele with decrease body mass in 7937 participants of two population based surveys. *J Med Genet*. 2005; 42: e21.
25. Francés F, Sorlí JV, Guillén M, Portolés O, Corella D. Efecto del polimorfismo +2138InsCAGACC en el gen del receptor 3 de la melanocortina en el riesgo de obesidad en la población española. *Endocrinol Nutr*. 2007; 54: 249-54.
26. Boucher N, Lanouette CM, Larose M, Pérusse L, Bouchard C, Chagnon YC. A +2138InsCAGACC polymorphism of the melanocortin receptor 3 gene is associated in human with fat level and partitioning in interaction with body corpulence. *Mol Med*. 2002; 8: 158-65.
27. Smith CE, Ordovás JM. Update perilipin polymorphisms and obesity. *Nutr Rev*. 2012 oct; 70 (10): 611-21.
28. Martinez-Botas J, Anderson JB, Tessier D, Lapillonne A, Chang BH, Quast MJ et al. Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in *Lepr(db/db)* mice. *Nat Genet*. 2000; 26: 474-9.
29. Tansey JT, Sztalryd C, Gruia-Gray J, Reoush DL, Zee JV, Gavrilova O et al. Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant

- adipocyte lipolysis, enhanced leptin production and resistance to diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 6494-9.
30. Qi L, Corella D, Sorlí JV, Portolés O, Shen H, Coltell O et al. Genetic variation at the perilipin (PLIN) locus is associated with obesity-related phenotypes in white women. *Clin Genet*. 2004; 26: 299-310.
 31. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*. 2008; 40: 768-75.
 32. Dlouhá D, Hubáček JA. FTO gene and his role in genetic determination of obesity. *Vnitr Lek*. 2012 Mar; 58 (3): 208-15.
 33. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, Heid IM, Pfuefer A, Illig T et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science*. 2007; 315: 187.
 34. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*. 2001; 294: 169-73.
 35. Shu X, Chan J, Ryan RO, Forte TM. Apolipoprotein A-V association with intracellular lipid droplets. *J Lipid Res*. 2007; 48: 1445-50.
 36. Corella D, Lai CQ, Demissie S, Cupples La, Manning AK, Trucker KL, Ordovás JM. APOA5 gene variation modulates the effects of dietary fat intake on body mass index and obesity risk in the Farmingham Heart Study. *J Mol Med*. 2007; 79: 881-6.

37. Collaku A, Rankinen T, Rice T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS. A genome-wide linkage scan for dietary energy and nutrient intakes: the Health, Risk Factors, Exercise training and Genetics (HERITAGE) family study. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 881-6.
38. Chan DC, Ng TW, Watts GF. Apolipoprotein A-II: evaluating its significance in dyslipidaemia, insulin resistance and atherosclerosis. *Ann Med.* 2012 Jun; 44 (4): 313-24.
39. Corella D, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock Jm, Hixson JE et al. The -256T>C polymorphism in the apolipoprotein A-II gene promoter is associated with body mass index and food intake in the genetics of lipid lowering drugs and diet network study. *Clin Chem.* 2007; 53: 1144-52.
40. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Ordovás JM, Garaulet M. Chronobiological aspects of obesity and metabolic syndrome. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59 (1): 50-61.
41. Masaki T. Sleep/wake cycle, circadian disruption and the development of obesity. *Nihon rinsho.* 2012 Jul; 70 (7): 1183-7.
42. Guo B, Chatterjee S, Li L, Kim JM, Lee J, Yechoor VK et al. The clock gene, brain and muscle Arnt-like 1, regulates adipogenesis via Wnt signaling pathway. *FASEB J.* 2012 Aug; 26 (8): 3453-63.
43. Balakrishnan A, Stearns AT, Ashley SW, Rhoads DB, Tavakkolizadeh A. PER1 modulates SGLT1 transcription in vitro independent of E-box status. *Dig Dis Sci.* 2012 Jun; 57 (6): 1525-36.

44. Xie X, Yang S, Zou Y, Cheng S, Wang Y, Jiang Z et al. Influence of the core circadian gene “Clock” on obesity and leptin resistance in mice. *Brain Res.* 2012 Nov; 14: pii.
45. Milagro FI, Gómez-Abellán P, Campión J, Martínez JA, Ordovás JM, Garaulet M. CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA methylation: association with obesity and metabolic syndrome characteristics and monounsaturated fat intake. *Chronobiol Int.* 2012 Nov, 29 (9): 1180-94.
46. Dallman R, Weaver DR. Altered body mass regulation in male mPeriod mutant mice on high fat diet. *Chronobiol Int.* 2010 Jul; 27 (6): 1317-28.
47. Gómez Ayala, A-E. Nutrigenómica y nutrigenética. La relación entre la alimentación, la salud y la genómica. *OFFARM.* 2007 Abr; 26 (4): 78-85.
48. García-Vallejo F. La genómica nutricional: un nuevo paradigma de la investigación de la nutrición humana. *Colomb Med.* 2004; 35 (3): 150-60.
49. Pisabarro R. Nutrigenética y nutrigenómica: la revolución sanitaria del nuevo milenio. Implicancias clínicas en síndrome metabólico y diabetes tipo 2. *Rev Med Urug.* 2006; 22: 100-7.