



Original/*Obesidad*

Asociación entre la conducta alimentaria y polimorfismos genéticos de la leptina y su receptor en niños obesos chilenos

Macarena Valladares^{1,2}, Ana María Obregón^{2,3}, Gerardo Weisstaub⁴, Raquel Burrows³, Ana Patiño⁵, Judith Ho-Urriola² y José Luis Santos².

¹Dirección de Investigación y Relaciones Internacionales. Universidad Bernardo O'Higgins, Santiago, Chile. ²Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. ³Carrera de Nutrición y Dietética. Universidad San Sebastián. Concepción Chile. ⁴Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago, Chile. ⁵Departamento de Pediatría. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Resumen

Introducción: La leptina (LEP) se produce principalmente en el tejido adiposo y actúa en el hipotálamo regulando la ingesta energética. Mutaciones en el gen LEP o en su receptor (LEPR) que generen obesidad monogénica son pocos frecuentes. Sin embargo, polimorfismos de LEP y LEPR han sido relacionados con la obesidad multifactorial, debido a la asociación encontrada con el peso corporal y la conducta alimentaria.

Objetivo: Medir la asociación entre polimorfismos de LEP y LEPR con obesidad infantil y conducta alimentaria en niños obesos.

Métodos: Se reclutaron 221 niños obesos Chilenos (IMC sobre el percentil 95). Los progenitores de 134 de esos niños también fueron reclutados, para determinar la asociación entre los polimorfismos de LEP y LEPR con la obesidad en un estudio de tríos caso-progenitor. La conducta alimentaria se midió a través del cuestionario de alimentación de tres factores versión progenitores (TFEQ-P19) y el de conducta alimentaria en niños (CEBQ).

Resultados: No se observa una diferencia significativa entre los polimorfismos estudiados y la obesidad infantil, luego de la corrección por comparaciones múltiples. Por otro lado, se encontraron asociaciones significativas entre ciertos polimorfismos de LEP y LEPR con dimensiones de la conducta alimentaria tales como: "lentitud para comer", "alimentación emocional", "disfrute de los alimentos" y "alimentación sin control".

Conclusiones: Existiría una asociación entre polimorfismos de los genes LEP y LEPR con la conducta alimentaria en niños obesos Chilenos.

(Nutr Hosp. 2015;31:1044-1051)

DOI:10.3305/nh.2015.31.3.8049

Palabras clave: *Leptina. Receptor de leptina. Polimorfismos. Obesidad. Conducta alimentaria.*

ASSOCIATION BETWEEN FEEDING BEHAVIOR, AND GENETIC POLYMORPHISM OF LEPTIN AND ITS RECEPTOR IN OBESE CHILEAN CHILDREN

Abstract

Introduction: Leptin (LEP) is mainly produced in adipose tissue and acts in the hypothalamus to regulate energy intake. Mutations in the LEP gene or its receptor (LEPR) that produce monogenic obesity are infrequent. However, LEP and LEPR polymorphisms have been associated with obesity multifactorial, due to the association found with body weight and eating behavior.

Aim: Measure the association between LEP and LEPR polymorphisms with childhood obesity and eating behavior.

Methods: 221 Chilean obese children (BMI above the 95th percentile) were recruited. Parents of 134 of these children were also recruited to determine the association between LEP and LEPR polymorphisms with obesity in a case study-parent trio. Eating behavior was measured through the questionnaire of three factors progenitors' version (TFEQ-P19) and eating behavior in children (CEBQ).

Results: No significant difference between the studied polymorphisms and childhood obesity, after correction for multiple comparisons, was observed. The dimensions; "Slow eating", "emotional eating", "enjoyment of food" and "uncontrolling eating" were significant associated with certain polymorphisms of LEP and LEPR.

Conclusions: There would be an association between polymorphisms of the LEP and LEPR genes with eating behavior in Chilean obese children.

(Nutr Hosp. 2015;31:1044-1051)

DOI:110.3305/nh.2015.31.3.8049

Key words: *Leptin. Leptin receptor. Polymorphism. Obesity. Eating behavior.*

Correspondencia: Macarena Valladares Vega.
macarena.valladares@ubo.cl

Recibido: 8-IX-2014.
Aceptado: 12-X-2014.

Introducción

La obesidad es una enfermedad multifactorial causada por la interacción de factores genéticos y factores ambientales causados por el estilo de vida¹. La existencia de un efecto neto de la genética en el desarrollo del sobrepeso u obesidad se ha demostrado por la comparación de la similitud de pares de gemelos monozigóticos (MZ) y gemelos dizigóticos (DZ)². Los gemelos comparten el ambiente con intensidad similar, por lo tanto, cuando existe una similitud mayor en un rasgo entre gemelos MZ que DZ se puede atribuir a la genética³. Dichos estudios muestran una heredabilidad del IMC (Índice de masa corporal Kg/m²) de un 70%^{2,4}.

Por otro lado, la conducta alimentaria que también está determinada por factores genéticos⁵, se define como un conjunto de actos relacionados con hábitos de ingesta energética, selección de alimentos consumidos, preparaciones culinarias y cantidad de alimentos ingeridos⁶. Esta conducta responde a diferentes factores tales como: necesidades biológicas, sensación de placer, parámetros socio-culturales, entre otros⁷. Se ha establecido que el desarrollo de la conducta alimentaria se determina por disponibilidad de alimentos, preferencias alimentarias, tamaño de la porción, aspectos culturales, comportamientos familiares y estilos de vida⁷. De esta manera dichos factores condicionan la conducta alimentaria principalmente en los primeros años de vida⁸. La conducta alimentaria se estructura, a través, de un conjunto de comportamientos denominados “dimensiones” relacionados con la comida. De esta manera se han definido distintas dimensiones de la conducta alimentaria tales como: alimentación emocional, disfrute de los alimentos, respuesta a la saciedad, restricción cognitiva, entre otras⁷.

La asociación entre conducta alimentaria y factores genéticos muestra que el tamaño de las raciones y la frecuencia de las comidas son patrones que muestran heredabilidad⁶. Además, en este mismo estudio se estableció que existe una relación entre el IMC y la conducta alimentaria en niños de 5-6 años, observándose que aquellos niños con mayores puntajes en las dimensiones de “alimentación emocional” y “deseo de beber” tienen un IMC más alto. Por otro lado, los niños con mayores puntajes en la dimensión “respuesta a la saciedad” presentan un IMC más bajo.

La obesidad genera una ganancia excesiva de tejido adiposo, el cual es considerado actualmente un tejido endocrino. En este sentido dicho tejido secreta una hormona denominada leptina (LEP) cuyos niveles son directamente proporcionales al contenido de tejido graso⁹. LEP atraviesa la barrera hematoencefálica y se une a su receptor específico (LEPR) expresado en neuronas encargadas de regular el balance energético. La acción de la leptina sobre LEPR genera una disminución del apetito y aumenta la termogénesis⁹.

Se han descrito variantes genéticas comunes o polimorfismos en el gen LEP que han sido asociados con

la obesidad poligénica en diferentes poblaciones¹⁰. Por otro lado, existen diversos estudios que han evaluado polimorfismos del gen LEPR y su relación con obesidad¹¹, sin embargo, no está claro el efecto de dichos polimorfismos en la obesidad multifactorial y patrones de la conducta alimentaria.

El objetivo del presente estudio fue medir la asociación entre polimorfismos de los genes LEP y LEPR con obesidad infantil y puntajes de la conducta alimentaria en un estudio de casos-progenitores. Adicionalmente, se midió la asociación de los niveles de leptina y el receptor soluble en suero con los puntajes de conducta alimentaria.

Materiales y Métodos

Sujetos

Se seleccionaron 221 niñas y niños sin relación familiar (“casos índice”) que tenían un IMC por sobre el percentil 95 según la curva NCHS/CDC 2000 (promedio de edad \pm desviación estándar: 9.7 ± 2.2 años, 44.3% fueron niñas). En la Tabla I se detallan las características generales de los niños obesos que participaron en este estudio. Adicionalmente, se incorporaron al estudio 268 padres de los casos índices, de esta manera se conformaron 134 tríos caso-progenitor. Al seleccionar familias a través del caso índice, la existencia de asociación entre el factor genético y la enfermedad origina que, en estas familias, la transmisión de los alelos desde los progenitores heterocigotos hacia sus hijos enfermos se aparten del valor esperado (probabilidad de transmisión = 50%), por lo tanto, la evaluación de la transmisión alélica constituye un test de asociación genotipo-enfermedad.

El criterio de exclusión, para los niños, fue estar en tratamiento intensivo por obesidad al momento de ingresar al estudio. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del INTA (Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos), Universidad de Chile. Todas las familias participantes firmaron previamente un consentimiento informado individual para cada miembro incluido en el estudio.

Mediciones antropométricas

A cada miembro del grupo familiar se le midió peso y talla. El diagnóstico nutricional de obesidad en los niñas/os se estableció con el IMC (peso/talla²) según género y edad, y se consideró obeso al niño/a que superó el percentil 95. Las curvas de referencia utilizadas fueron la NCHS/CDC – 2000 para niños y adolescentes entre 2- 19 años, vigente al iniciar el reclutamiento de las familias¹⁰. En los progenitores, se utilizaron los puntos de corte de IMC para adultos, donde un IMC \geq a 25 kg/m² es considerado como sobrepeso¹². Las mediciones antropométricas: peso, talla, y circunferencia

Table II
Puntajes de conducta alimentaria en niños obesos chilenos

	<i>P</i> ₂₅	<i>P</i> ₅₀	<i>P</i> ₇₅
Niñas			
TFEQ-P19 (n=80)			
Restricción Cognitiva	1.4	2.0	2.6
Alimentación Emocional	1.3	2.0*	3.0
Alimentación sin control	2.3	2.6	3.2
CEBQ (n=60)			
Respuesta a los alimentos	2.2	3.5	4.8
Sobrealimentación emocional	2.0	3.0	3.5
Disfrute de los alimentos	3.3	4.5	5.0
Deseo de beber	2.0	4.0	5.0
Respuesta de saciedad	1.6	2.1	2.8
Lentitud al comer	1.2	2.0**	3.0
Subalimentación emocional	2.2	2.8	3.2
Exigencia frente a los alimentos	1.8	3.0	3.6
Índice combinado saciedad/Lentitud	1.4	2.2***	3.0
Niños			
TFEQP-19 (n=115)			
Restricción Cognitiva	1.4	2.2	2.8
Alimentación sin Control	2.1	2.6	3.2
Alimentación Emocional	2.0	2.7	3.3
CEBQ (n=88)			
Respuesta a los alimentos	3.5	4.2	4.9
Sobrealimentación emocional	1.7	2.7	3.7
Disfrute de los alimentos	2.0	2.5	3.0
Deseo de beber	1.8	2.8	3.8
Respuesta de saciedad	2.6	3.8	4.6
Lentitud al comer	1.0	1.5	2.0
Subalimentación emocional	1.6	2.2	2.6
Exigencia frente a los alimentos	2.0	3.7	5.0
Índice combinado saciedad/Lentitud	1.4	1.8	2.3

*Alimentación emocional (p= 0.01). **Lentitud para comer (p= 0.001). *** Índice saciedad/lentitud (p= 0.01).El índice combinado saciedad-lentitud es el promedio de los puntajes de las dimensiones respuesta a la saciedad y lentitud para comer.

de cintura, se realizaron por procedimientos estándar. Posteriormente se calcularon los percentiles y Z-scores de estatura, peso e IMC mediante el software <http://www.cdc.gov/EpiInfo/>.

Análisis genético

El gen humano de la leptina (gen ID 3952 7q31.3) se compone de tres exones de los cuales dos codifican para una proteína de 167 aminoácidos (NC_000000.13; NM_000230.2; NP_000221.1). Existe una región hipervariable no traducible en el extremo 3' del gen LEP que presenta repeticiones de un tetranucleótido (TTTC)n. Dicha repetición fue analizada mediante la amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), de acuerdo al protocolo descrito por Snousi et al.¹³. Es frecuente en la literatura agrupar los alelos del microsatélite (TTTC)n en alelos de clase I (fragmentos de PCR comprendidos entre 145 – 200 pb, que corresponden entre 10 y 24 repeticiones) y alelos clase II (fragmentos de 201 – 261pb, que corresponden entre 25 y 39 repeticiones). Esta clasificación se ha basado en los estudios publicados por Hinuy et al.¹⁴.

Análisis genético de LEPR

El gen humano del receptor de leptina (gene ID 3953 1p31) está compuesto por 20 exones, de los cuales 18 codifican para el receptor de leptina (NC_000001.10). Existen tres polimorfismos de LEPR, en los cuales el cambio de un nucleótido provoca el cambio de un aminoácido: Lys109Arg (rs1137100 c.326A>G) en el exón 2, Gln223Arg (rs1137101 c.668A>G) en el exón 4, y Lys656Asn (rs8179183 c.1968 G>C) en el exón 12, la amplificación de dichos genes se realizó de acuerdo a lo descrito por Gotoda et al.¹⁵. Además, el 20% de las determinaciones se realizaron exclusivamente mediante ensayos Taqman.

Determinaciones de leptina y su receptor soluble en suero

Las concentraciones de leptina y su receptor soluble en suero (sRLeptina) fueron medidas en niñas/os con un tanner de 1 y 2 (promedio de edad= 9,6 ± 1.9; n= 119). El suero se obtuvo luego de la centrifugación de la muestra de sangre y se guardaron a -20°C para su posterior análisis. La concentración de leptina y sR-Leptina se determinaron a través de un test de ELISA Quantikine R&D DLP00 y DOBR00 (<http://www.RnDSystems.com>). Las lecturas de las muestras se interpolaron utilizando la curva de cuatro parámetros (ELISA assay for sRLeptin) o el análisis de regresión (ELISA assay for leptin).

La conducta alimentaria se midió a través de dos cuestionarios psicométricos: el cuestionario de alimentación de tres factores (Three-Factor Eating Questionnaire TFEQ-P19) (niñas= 80, niños= 115,) y el cuestionario de alimentación infantil (The Child Eating Behavior Questionnaire CEBQ niñas= 60, niños= 88), los cuestionarios se aplicaron mediante una entrevista directa y lo contestó uno de los progenitores.

El cuestionario TFEQ-P19 es una versión adaptada de la versión original TFEQ, de 51 preguntas, desarrollada por De lauzon et al. 2004, para su uso en estudios epidemiológicos aplicable a sujetos obesos y normopeso, mediante la información entregada por los progenitores¹⁶. El TFEQ evalúa tres dimensiones de la conducta alimentaria: “restricción cognitiva” (6 preguntas), “alimentación sin control” (10 preguntas) y “alimentación emocional” (3 preguntas). Las respuestas se miden en una escala tipo likert que abarcan desde 1 (completamente cierto) a 4 (completamente falso).

El cuestionario de alimentación infantil (CEBQ) fue diseñado por Wardle y cols.¹⁷ para identificar patrones de conducta alimentaria como posibles factores de riesgo de obesidad o desórdenes alimenticios en niños, utilizando información entregada por los padres. El CEBQ está compuesto de 35 preguntas que miden ocho dimensiones de la conducta alimentaria agrupadas en inclinaciones positivas hacia la comida: “disfrute de los alimentos” (4 preguntas), “respuesta a los alimentos” (5 preguntas), “sobrealimentación emocional” (4 preguntas), “deseo de beber” (3 preguntas), e inclinaciones negativas hacia la comida: “respuesta a la saciedad” (5 preguntas), “lentitud para comer” (4 preguntas), “exigencia a los alimentos” (6 preguntas), y “sub ingesta emocional” (4 preguntas). Además, se ha descrito una dimensión de conducta alimentaria que combina la “respuesta a la saciedad” con “lentitud para comer”, debido a que ambas se encuentran en el mismo factor (índice “saciedad-lentitud”)¹⁸. Cada pregunta fue respondida en una escala tipo Likert, con puntajes posibles de 1-5, donde 1 es absoluta ausencia y 5 es la máxima intensidad de la dimensión.

Los puntajes estandarizados de cada dimensión, en ambos cuestionarios, se calcularon como la suma de las preguntas de cada dimensión dividida por el número de preguntas. Debido a que no existen puntos de corte establecidos para cada dimensión con fines diagnósticos, se realizó una comparación entre los puntajes de niños obesos con diferentes genotipos en una misma variante genética. En la Tabla II se muestran los percentiles de los puntajes de conducta alimentaria de niñas y niños obesos que participaron en este estudio.

Las variables antropométricas medidas se expresan como promedio \pm desviación estándar (tabla I). Por otro lado, los puntajes de conducta alimentaria se expresan en percentiles y se comparan a través del test de Mann-Whitney.

Los puntajes de conducta alimentaria mostraron una desviación de la normalidad medido, a través, de un test combinado de “skewness” y “kurtosis” (comando “sktest” del paquete de STATA 11.0). En los datos obtenidos de puntajes de conducta alimentaria, los valores para “skewness” están dentro de lo aceptable para la normalidad, sin embargo, los valores para la kurtosis fueron muy altos para ser aceptados dentro de la distribución normal. La aplicación de una serie de transformaciones utilizadas (square, cubit, log y square-root comando “ladder” en STATA 11.0) tampoco permitieron la transformación de los puntajes de conducta alimentaria en variables con distribución normal, por eso se presentaron distribuidos por percentiles.

La asociación entre los diferentes polimorfismos analizados y la obesidad se determinó mediante el Test de Desequilibrio de Transmisión (TDT) en los tríos caso-progenitor⁴. Además, se realizó un análisis de los haplotipos de los polimorfismos de LEPR mediante el programa UNPHASED. Los haplotipos corresponden a una combinación de alelos de diferentes loci de un cromosoma y son transmitidos juntos.

Resultados

Asociación de mediciones antropométricas, niveles plasmáticos de leptina y de conducta alimentaria entre niñas y niños obesos

Dentro de las medidas antropométricas analizadas (Tabla I) se observa una diferencia en el puntaje Z de estatura, que muestra valores mayores en niños ($p=0.01$). Las otras medidas antropométricas no muestran diferencias significativas por género. La distribución del estado puberal de acuerdo a la clasificación de Tanner fue: Tanner 1 (60.8%); Tanner 2 (20.6%); Tanner 3 (11.2%); Tanner 4 y 5 (7.5%).

Puntajes de conducta alimentaria entre niñas y niños obesos

Los puntajes de conducta alimentaria muestran diferencias significativas entre niñas y niños, en donde para la dimensión de “alimentación emocional” (medido con el cuestionario TFEQ-P19) los niños presentan mayores puntajes ($p=0.01$). Por otro lado, las niñas presentan mayores puntajes en las dimensiones de “lentitud al comer” y el “índice saciedad/lentitud” (medido a través del cuestionario CEBQ) ($p=0.001$ y $p=0.01$ respectivamente) (Tabla II).

Tabla I Variables antropométricas en niñas/niños obesos Chilenos.

	Niñas (n=99)	Niños (n=122)
	Promedio ± DS	Promedio ± DS
Edad (años)	9.5 ± 2.4	9.6 ± 2.4
IMC puntaje Z	2.1 ± 0.3	2.1 ± 0.3
Peso puntaje Z	2.1 ± 0.4	2.2 ± 0.6
Altura puntaje Z	0.3 ± 0.8	0.6 ± 0.9*
Waist-to-height ratio	0.61 ± 0.05	0.61 ± 0.05
Leptina sérica (ng/ml)	29.1 + 16.8	31.8 + 21.3
Receptor soluble de leptina (ng/mL)	32.5 + 6.9	32.4 + 7.3
Relación leptina/RSleptina	0.97 + 0.6	1.1 + 0.8

*p=0.01.

Niveles séricos de leptina

Los niveles séricos de leptina se asocian significativamente con el IMC en niñas ($r = 0.65$; $p = 0.0001$) y niños ($r = 0.59$ $p = 0.0001$) (datos no mostrados). Debido a que el IMC se relaciona con la edad y el peso, la asociación entre niveles séricos de leptina y los puntajes Z del IMC también es significativa (niñas $r = 0.38$ $p = 0.01$; niños $r = 0.27$ $p = 0.02$), pero en un nivel menor que el encontrado para el IMC (datos no mostrados).

Asociación de las variantes genéticas con mediciones antropométricas y puntajes de la conducta alimentaria

El microsatélite (CTTT)n del gen de leptina muestra una asociación con la conducta alimentaria, donde las niñas portadoras del alelo clase II presentan puntajes más altos en la dimensión “lentitud para comer” en relación con las no portadoras ($p = 0.04$) sin embargo, esta diferencia no se observa en los niños portadores del alelo clase II ($p = 0.31$) (datos no mostrados).

Por otro lado, en la Tabla III se observa la asociación entre polimorfismos de LEPR y puntajes de conducta alimentaria en niños obesos. Se observa que existe una diferencia significativa entre los niños portadores de la variante 109Arg de LEPR para la dimensión de “alimentación emocional” en relación a los no portadores ($p = 0.02$). Adicionalmente, los niños portadores de la variante 223Arg presentan puntajes más altos de la dimensión “alimentación sin control” que los no portadores ($p = 0.04$) y “disfrute de los alimentos” ($p = 0.03$). Los portadores de la variante 656Asn comparado con los no portadores presentan valores más altos en la dimensión respuesta a la saciedad ($p = 0.03$).

En las niñas anañizadas (Tabla IV), también se observan diferencias significativas entre las portadoras de la variantes 223Arg y las no portadoras en la dimensión “deseo de beber” ($p = 0.04$) y en las portadoras de la InsCTTTA versus la no portadoras para la dimensión “respuesta de saciedad” ($p = 0.02$).

Después de la corrección por comparaciones múltiples, no se observa una diferencia estadísticamente significativa entre polimorfismos de LEP, LEPR y puntajes de conducta alimentaria, ya sea medida a través del cuestionario CEBQ o TFEQP-19.

Asociación de polimorfismos de LEPR con variables antropométricas

Para las variantes genéticas de LEPR se encontraron diferencias entre genotipos y variables antropométricas: las niñas portadoras de alelo 656Asn de LEPR presentan un menor puntaje Z para el peso y la relación cintura/estatura que las no portadoras ($p = 0.03$), diferencia que no se observa en niños ($P = 0.25$, y 0.54 , respectivamente). Adicionalmente, los niños portadores del alelo 109Arg de LEPR presentan un menor puntaje Z para la altura comparado con los no portadores ($p = 0.04$), las niñas no muestran dichas diferencias ($p = 0.33$).

Asociación entre polimorfismos de LEP y LEPR con obesidad en un caso de tríos caso-progenitor

La asociación entre variantes genéticas de LEPL y LEPR con obesidad se determinó, mediante el test de desequilibrio de transmisión (TDT). No se observan diferencias significativas en la transmisión de los alelos de los diferentes polimorfismos analizados. Si embargo para la variante Lys656Asn se observa una diferencia levemente significativa en la transmisión alélica de los padres heterocigotos a los hijos obesos, con una probabilidad de transmisión de 38% ($P = 0.05$). Sin embargo, al analizar por comparaciones múltiples no se observa dicha asociación.

Por otro lado, el análisis de los haplotipos de las variantes de LEPR, no muestra una diferencia estadísticamente significativa asociada con obesidad en ninguno de los polimorfismos estudiados.

Los niveles séricos de leptina no muestran una diferencia estadísticamente significativa en la asociación con los puntajes de conducta alimentaria ajustados por edad, género e IMC.

Todas las frecuencias genotípicas estudiadas concuerdan con el equilibrio de Hardy-Weinberg.

Discusión

En este estudio se estableció una asociación significativa entre polimorfismos de LEPR: Lys109Arg,

Table III
Puntajes de conducta alimentaria distribuida por portador del alelo alternativo de polimorfismos de LEPR en niños obesos

	109Arg			223Arg			656Asn			Ins CTTTA		
	P	NP	vp	P	NP	vp	P	NP	vp	P	NP	vp
TFEQP-19	n=30	n=60		n=62	n=28		n=30	n=60		n=36	n=54	
Restricción cognitiva	2.1	2.2	0.34	2.1	2.2	0.94	2.2	2.1	0.60	2.2	2.1	0.58
Alimentación emocional	2.6	2.3	0.02*	2.4	2.5	0.56	2.4	2.4	0.75	2.5	2.4	0.28
Alimentación sin control	2.7	2.5	0.41	2.7	2.4	0.04*	2.4	2.7	0.08	2.5	2.6	0.55
CEBQ	n=24	n=43		n=43	n=24		n=25	n=42		n=28	n=39	
Respuesta a los alimentos	3.8	3.2	0.08	3.6	3.2	0.29	3.1	3.6	0.09	3.3	3.6	0.32
Sobrealimentación emocional	2.6	2.7	0.86	2.7	2.6	0.74	2.6	2.7	0.72	2.8	2.6	0.51
Disfrute de los alimentos	4.1	4.0	0.02	4.1	3.7	0.03*	3.8	4.1	0.10	3.8	4.1	0.26
Deseo de beber	3.2	3.4	0.58	3.3	3.4	0.76	3.3	3.4	0.85	3.5	3.3	0.62
Respuesta de saciedad	2.0	2.2	0.24	2.0	2.3	0.24	2.3	2.0	0.03*	2.2	2.1	0.18
Lentitud para comer	1.6	1.7	0.45	1.7	1.6	0.52	1.6	1.7	0.55	1.6	1.7	0.40
Subalimentación emocional	2.0	2.2	0.60	2.2	1.9	0.31	2.0	2.2	0.55	2.0	2.2	0.74
Exigencia frente a los alimentos	3.2	2.7	0.07	2.9	2.9	0.91	2.8	2.9	0.88	2.8	3.0	0.49
**Índice saciedad/lentitud	1.8	1.9	0.12	1.8	1.9	0.63	1.9	1.8	0.13	1.9	1.9	0.84

portadores, NP: no portadores.

Gln223Arg, y Lys656Asn, con diferentes dimensiones de la conducta alimentaria tales como: “alimentación emocional”, “disfrute de los alimentos”, “alimentación sin control” y “respuesta a la saciedad”. Además, en el microsatélite de LEP también se encontró una asociación con la dimensión “lentitud para comer”. Estos resultados se relacionan con los encontrados por de Krom y cols¹⁹ y Dougkas y cols²⁰ donde diferentes variantes de LEP (rs4731413, rs4577902, rs2060736, rs7799039) se asociaron significativamente con algunas dimensiones de la conducta alimentaria relacionadas con la sensación de saciedad. Por otro lado, el polimorfismo de LEP rs21672709 y de LEPR Lys109Arg y Gln223Arg han sido asociados a otros patrones de conducta alimentaria como la preferencia hacia alimentos dulces, que es un factor de riesgo para desarrollar obesidad²¹. Dichos resultados indicarían que los genes de LEP y LEPR participan en la regulación de la conducta alimentaria y esta relación puede ser detectada a través del análisis de polimorfismos genéticos. Sin embargo, es importante considerar que, en nues-

tros resultados, al hacer el análisis por comparaciones múltiples no se observa una diferencia significativa, lo que puede deberse al tamaño de la muestra analizada del estudio.

En este estudio encontramos que la distribución de los puntajes de conducta alimentaria y su asociación con los polimorfismos de LEP y LEPR, presentan diferencias por género, lo que también se observó en el estudio de Mizuta y cols²¹ respecto a la preferencia de alimentos dulces. La conducta alimentaria está influenciada por diferentes factores socio-culturales, lo cual dificulta determinar la razón de las diferencias en puntajes de la conducta alimentaria encontradas entre niñas y niños obesos.

El hecho que existan asociaciones entre polimorfismos de LEP y LEPR con diferentes dimensiones de la conducta alimentaria concuerda con las funciones que dichos genes realizan a nivel cerebral, en donde existen diferentes motivaciones que regulan la conducta alimentaria, que no necesariamente se relacionan con el balance energético²². De esta manera las dimensiones

Table IV
Puntajes de conducta alimentaria distribuida por portador del alelo alternativo de polimorfismos de LEPR en niñas obesas

	109Arg			223Arg			656Asn			Ins CTTTA		
	P	NP	vp	P	NP	vp	P	NP	vp	P	NP	vp
TFEQP-19	n=34	n=35		n=51	n=18		n=19	n=50		n=21	n=48	
Restricción cognitiva	2.0	2.2	0.45	2.0	2.2	0.30	2.0	2.1	0.52	2.2	2.0	0.61
Alimentación emocional	2.1	2.3	0.24	2.1	2.5	0.06	2.2	2.2	0.81	2.2	2.2	0.95
Alimentación sin control	2.7	2.6	0.50	2.6	2.5	0.58	2.8	2.5	0.13	2.6	2.6	0.97
CEBQ	n=24	n=28		n=36	n=16		n=18	n=34		n=20	n=32	
Respuesta a los alimentos	3.2	3.6	0.16	3.5	3.3	0.49	3.5	3.3	0.56	3.2	3.6	0.40
Sobrealimentación emocional	2.9	2.7	0.53	2.9	2.7	0.55	3.0	2.8	0.50	2.8	2.9	0.81
Disfrute de los alimentos	4.1	4.2	0.37	4.2	4.0	0.55	4.2	4.1	0.56	4.1	4.2	0.66
Deseo de beber	3.5	3.3	0.64	3.6	2.9	0.04*	3.2	3.5	0.43	3.0	3.6	0.18
Respuesta de saciedad	2.3	2.0	0.39	2.3	2.0	0.56	2.2	2.2	0.69	2.5	2.0	0.02*
Lentitud para comer	2.4	2.1	0.18	2.3	2.2	0.90	2.4	2.2	0.45	2.5	2.1	0.09
Subalimentación emocional	2.6	2.5	0.69	2.6	2.4	0.41	2.5	2.5	0.93	2.7	2.5	0.30
Exigencia frente a los alimentos	2.8	2.7	0.96	2.9	2.6	0.67	2.8	2.8	0.95	2.8	2.8	0.88
**Índice saciedad/lentitud	2.3	2.0	0.12	2.3	2.1	0.63	2.3	2.2	0.13	2.5	2.0	0.84

P: portadores, NP: no portadores

* Los valores P fueron calculados utilizando el test de Mann-Whitney. ** El índice combinado de lentitud/saciedad se calculó promediando los puntajes de lentitud para comer y respuesta a la saciedad.

de “alimentación emocional” y “disfrute de los alimentos”, que nosotros encontramos asociadas con polimorfismos de LEPR, podrían explicarse porque la leptina modula la activación neuronal en regiones estriadas del cerebro, relacionadas con la sensación de gratificación de la comida (no homeostáticas), debido a la acción directa de la leptina sobre los centros de dopamina en el cerebro²³. En este sentido, se ha descrito que existe una mayor sensibilidad a la sensación de gratificación por la comida en personas obesas que en personas normopeso, posiblemente determinada por los niveles y actividad de receptores de dopamina en el cerebro²³.

Por otro lado, en relación con las dimensiones de “alimentación sin control”, “respuesta a la saciedad” y “lentitud para comer” que también encontramos asociadas a polimorfismos de LEP y LEPR, se explicarían debido a que en personas obesas existirían alteraciones en la respuesta a las señales internas de saciedad (homeostáticas) y una respuesta aumentada hacia los alimentos²⁴.

Las dimensiones de la conducta alimentaria están asociadas al peso corporal, se ha establecido que puntajes bajos de “respuesta a la saciedad” y “lentitud para comer”, así como puntajes altos de “disfrute de los alimentos” se asocian con altos niveles de adiposidad tanto en niños como adultos²⁵. Lo anterior concuerda con los resultados obtenidos en este estudio, donde variantes genéticas de LEP, LEPR estarían asociadas a estas dimensiones. Diferentes dimensiones medidas a través del CEBQ (“respuesta a la saciedad”, “disfrute de los alimentos”, “alimentación emocional”, y “exigencia frente a los alimentos”) estarían relacionadas con el peso corporal, puntaje Z de IMC y puntaje Z de circunferencia de cintura¹⁷. Lo anterior se relaciona con los resultados que encontramos en este estudio, donde se observó una asociación entre variantes genéticas de LEP y LEPR con estas dimensiones, y podrían considerarse los puntajes de CEBQ como marcadores de riesgo frente al peso corporal. Sin embargo, en este estudio no se notó una asociación entre polimorfismos

genéticos y obesidad en el estudio de casos-progenitores, lo que podría deberse al tamaño y las características de la muestra analizada. En este sentido, diferentes estudios han demostrado el componente genético de la obesidad, incluso diferentes genes han sido asociados con la variación del IMC en diferentes poblaciones. Sin embargo, un estudio que analiza 15 variantes genéticas en niños, estableció que cada una de dichas variantes permiten explicar el 1.12% de la variación total del puntaje Z del IMC²⁶. Lo anterior permite establecer que la búsqueda de factores genéticos que estén asociados con la obesidad es compleja, debido principalmente a que es un fenotipo altamente heterogéneo incluso entre miembros de una misma familia. Además, existe una contribución variable de la genética, ambiente y comportamiento.

Conclusión

En este estudio se encontraron asociaciones entre variantes genéticas de LEP y LEPR y ciertas dimensiones de la conducta alimentaria en niños obesos chilenos, lo que concuerda con el efecto que ejerce la leptina sobre ciertos centros cerebrales homeostáticos y no homeostáticos. Sin embargo, es importante realizar más estudios a futuro que involucren un mayor número de niños obesos estudiados.

Referencias

- Jensen, M. D. (2008). Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *JCEM*, 93, S57–S63.
- Schousboe K, Willemssen G, Kyvik KO, et al. Sex differences in heritability of BMI: a comparative study of results from twin studies in eight countries. *Twin Res* 2003; 6: 409 - 421.
- Boomsma, D., Busjahn, A., & Peltonen, L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature Reviews. Genetics* 3, 872–882
- Santos J, Martínez J, Pérez F, Albala C. *Genetic epidemiology of obesity: family studies* (2005). *Rev Med Chil*. 133, 349-361.
- Van den Bree MB, Eaves LJ, Dwyer JT. (1999). Genetic and environmental influences on eating patterns of twins aged >=50 y. *Am J Clin Nutr*, 70, 456 - 465.
- Tholin S, Rasmussen F, Tynelius P, Karlsson J. (2005). Genetic and environmental influences on eating behavior: the Swedish Young Male Twins Study. *Am J Clin Nutr*, 81, 564 - 569.
- Dominguez-Vásquez P, Olivares S, Santos JL. Eating behavior and childhood obesity: family influences. *Arch Latinoam Nutr*. 2008;58:249–255.
- Heather Patrick, Theresa A Nicklas. A Review of Family and Social Determinants of Children's Eating. Patterns and Diet Quality. *Journal of the American College of Nutrition* 2005;24:83–92.
- Friedman JM, Halaas JL. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395, 763 - 770.
- Parachini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 101 - 114.
- Bender N, Allemann N, Marek D, et al. (2011). Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study. *PLoS One*. 6, 1 – 14.
- Kuczumski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11* 2002; 1- 190.
- Snooussi K, Strosberg AD, Bouaouina N, Ben et al. Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma. *BMC Cancer* 2006 ;6:38.
- Hinuy HM, Hirata MH, Sampaio MF, et al. (2006). LEP 3'HVR is associated with obesity and leptin levels in Brazilian individuals. *Mol Genet Metab*, 89, 374 - 380.
- Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, et al. (1997). Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Hum Mol Genet*, 6, 869 - 876.
- De Lauzon B, Romon M, Deschamps V, et al. (2004). The Three-Factor Eating Questionnaire-R18 is able to distinguish among different eating patterns in a general population. *J Nutr*, 134, 2372 - 2380.
- Wardle J, Guthrie CA, Sanderson S, et al. (2001) Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. *J Child Psychol Psychiatry*, 42, 963 - 970.
- Webber L, Hill C, Cooke L. et al. Associations between child weight and maternal feeding styles are mediated by maternal perceptions and concerns. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 20- 25.
- De Krom M, van der Schouw YT, Hendriks J. (2007). Common genetic variations in CCK, leptin, and leptin receptor genes are associated with specific human eating patterns. *Diabetes*, 56, 276 - 280.
- Dougkas A, Yaqoob P, Givens DI, Reynolds CK, Minihane AM. (2013).The impact of obesity-related SNP on appetite and energy intake. *Br J Nutr*. 110:1151-1156.
- Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I. (2008). Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res*, 31, 1069 – 1077.
- Grill HJ, Skibicka KP, Hayes MR. (2007). Imaging obesity: fMRI, food reward, and feeding. *Cell Metab*, 6, 423 - 425.
- DiLeone RJ (2009). The influence of leptin on the dopamine system and implications for ingestive behavior. *Int J Obes*, 33 Suppl 2, S25 - 29.
- Farooqi IS, O'Rahilly S. (2007). Genetic factors in human obesity. *Obes Rev*. 1, 37 - 40.
- Carnell S, Haworth CM, Plomin R, et al. (2008) Genetic influence on appetite in children. *Int J Obes*, 32, 1468 – 1473.
- Zhao J, Bradfield JP, Li M, et al. (2009). The role of obesity-associated loci identified in genome-wide association studies in the determination of pediatric BMI. *Obesity (Silver Spring)*, 17, 2254 – 2257.