

Efecto del sedentarismo sobre la interacción entre el gen *FTO* y niveles de adiposidad en adultos chilenos - Resultados del Estudio GENADIO

CARLOS CELIS-MORALES^{1,2}, MARCELO VILLAGRÁN³, LORENA MARDONES⁵, MARÍA ADELA MARTÍNEZ-SANGUINETTI⁴, ANA MARÍA LEIVA-ORDOÑEZ⁵, FERNANDA CARRASCO-MARÍN^{1,6}, NATALIA ULLOA^{6,7}, MIQUEL MARTORELL^{6,8}, NICOLE LASSERRE-LASO⁹, XIMENA DÍAZ-MARTINEZ¹⁰, IGOR CIGARROA¹¹, YENY CONCHA-CISTER-NAS^{12,13}, CLAUDIA TRONCOSO-PANTOJA¹⁴, FABIAN LANUZA^{15,16}, JAIME VÁSQUEZ-GÓMEZ^{2,17}, SOLANGE PARRA-SOTO¹, FANNY PETERMANN-ROCHA^{1,18}

Effect of Sedentary behaviors on the Interaction Between the *FTO* Gene and Adiposity Levels in Chilean Adults - Results from the GENADIO Study

Background: The Fat-mass and obesity-associated-gene (*FTO* gene) and sedentary behavior time are associated with obesity. However, whether sedentary behavior time can modify the genetic predisposition to obesity in the Chilean population is unknown. Therefore, this study investigated the association between sedentary behavior, adiposity markers, and the *FTO* gene. **Methods:** This cross-sectional study included 409 participants from the Genes, Environment, Diabetes, and Obesity (GENADIO) study. Adiposity markers studied included body weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC), and fat mass. Sedentary behaviors were measured using accelerometers. Using multiple regression, we evaluated the interaction between sedentary behaviors and the *FTO* gene (rs9939609) on adiposity markers. **Results:** Sedentary behaviors and the *FTO* genotype were positively associated with higher body weight, BMI, WC, and fat mass. However, the association between time of sedentary behavior and adiposity markers was higher in carriers of the risk variant for the *FTO* gene. For each hour of increment in sedentary behaviors, body weight increases by 1.36 kg [95% CI: 0.27; 2.46], $p = 0.015$ and 2.95 kg [95%CI: 1.24; 4.65], $p = 0.001$ in non-risk carriers (TT) versus risk carriers (AA), respectively. We observed similar results for WC, BMI, and body fat, but the interaction was significant only for WC. **Conclusion:** The association between sedentary behaviors and adiposity markers, especially body weight and WC, is higher in individuals who carry the risk variant of the *FTO* gene.

(Rev Med Chile 2023; 151: 980-991)

Key words: Adiposity; Genetics; Obesity; Sedentary Behavior.

¹School of Cardiovascular and Metabolic Health, University of Glasgow. Glasgow, United Kingdom.

²Laboratorio de Rendimiento Humano, Grupo de Estudio en Educación, Actividad Física y Salud (GEEAFyS), Universidad Católica del Maule. Talca, Chile.

³Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

⁴Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

⁵Instituto de Anatomía, Histología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

⁶Centro de Vida Saludable, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

⁷Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

⁸Departamento de Nutrición y Dietética, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

⁹Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás. Chile.

¹⁰Grupo de investigación Calidad de Vida en diferentes poblaciones, Departamento de Ciencias de la Educación, Universidad del Bío-Bío. Chillán, Chile.

¹¹Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica Silva Henríquez. La Florida, Chile.

¹²Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás. Chile.

¹³Pedagogía en Educación Física, Facultad de Educación, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile.

¹⁴Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile.

RESUMEN

Antecedentes: Tanto el gen *FTO* (*Fat-mass and obesity-associated-gene*) y el tiempo sedente se asocian a obesidad, sin embargo, se desconoce si el tiempo sedente puede modificar la predisposición genética a la obesidad. Por ende, el objetivo de este estudio fue investigar si la asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* y marcadores de adiposidad podrían ser modificados por el tiempo sedente. **Métodos:** Este estudio de corte transversal incluye a 409 participantes del estudio GENADIO. Los marcadores de adiposidad estudiados fueron peso corporal, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura (PC) y porcentaje masa grasa. El tiempo sedente se determinó mediante acelerometría de movimiento. La interacción entre el gen *FTO* (rs9939609) y el tiempo sedente sobre los marcadores de adiposidad se determinó mediante análisis de regresión múltiple. **Resultados:** Tanto la variante de riesgo del gen *FTO* como el tiempo sedente se asociaron a mayor peso corporal, IMC, PC y masa grasa. Sin embargo, la asociación entre tiempo sedente y marcadores de adiposidad fue mayor en personas portadoras del alelo de riesgo del gen *FTO*. Por cada 1 hora de incremento en tiempo sedente, el peso corporal incrementa en 1,36 kg ([95% IC: 0,27; 2,46], $p = 0,015$) y 2,95 kg ([95% IC: 1,24; 4,65], $p = 0,001$) en personas con la variante protectora (TT) versus aquellos con la variante de riesgo (AA), respectivamente. Resultados similares se encontraron para (PC). **Conclusión:** La asociación entre la variante de riesgo de *FTO* y mayor nivel de adiposidad es más acentuada en individuos que presentan mayores niveles de sedentarismo.

Palabras clave: Adiposidad; Conducta Sedentaria; Genética; Obesidad.

¹⁵Departamento de Procesos Diagnósticos y Evaluación, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Temuco, Temuco, Chile.

¹⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Instituto de Salud Carlos III. Spain.

¹⁷Centro de Investigación de Estudios Avanzados del Maule (CIEAM), Universidad Católica del Maule. Talca, Chile.

¹⁸Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales. Santiago, Chile.

Recibido el 20 de mayo de 2022, aceptado el 10 de noviembre de 2023.

Correspondencia a:
Dr. Carlos Celis-Morales
BHF Glasgow Cardiovascular
Research Centre
126 University Avenue
Glasgow University
Glasgow
United Kingdom
G12 8TA
carlos.celis@glasgow.ac.uk

A nivel mundial, la obesidad se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más importantes del siglo XXI¹⁻³. Si bien la prevalencia de obesidad fluctúa considerablemente entre países², Chile lidera la prevalencia de obesidad a nivel latinoamericano^{4,5}. Actualmente, 10,7 millones de adultos en Chile presentan exceso de peso, lo que representa 74,2% de la población a nivel nacional⁶.

¿Que ha llevado a que los chilenos aumenten tan drásticamente sus niveles de obesidad? Una de las hipótesis hace referencia a los cambios nutricionales y de actividad física (AF), que ha experimentado la población en las últimas 4 décadas^{4,5,7,8}. Actualmente, existe una sobre oferta y consumo de productos de alta densidad energética y con un bajo aporte nutricional, como lo son las bebidas azucaradas, carnes procesadas y los alimentos

ultraprocesados, los cuales se han posicionado fuertemente en los patrones de alimentación de la población chilena^{4,5,7,8}. Por otro lado, nuestra población se caracteriza por tener una baja adherencia a la práctica regular de AF, ya sea de tiempo libre u ocupacional⁹, lo que en conjunto con los patrones alimentarios explicarían el aumento de los niveles de obesidad de la población^{4,5,7,8}.

Otro factor que también ha contribuido a los actuales niveles de obesidad es la genética, existiendo evidencia científica que respalda una predisposición genética hacia la obesidad¹⁰⁻¹⁴. Si bien a la fecha se han descubierto cientos de variantes genéticas asociadas a la obesidad, hay un gen en particular que ha mostrado una de las asociaciones más fuertes^{13,14}. Este gen, conocido como *FTO* (del inglés fat mass and obesity-associated gene), ha sido reportado como un predictor de obesidad,

tanto en población mundial como en población chilena¹⁰⁻¹³. En población chilena, adultos que presentan la variante de riesgo de distintos polimorfismos del gen *FTO*, tienen en promedio 4 kg extra de peso corporal en comparación con aquellas que presentan la versión protectora^{12,15}, observándose resultados similares en población infantil¹⁶.

Actualmente, existe evidencia que sugiere que el perfil genético podría interactuar con el ambiente al que estamos expuestos¹⁷⁻²⁰. Por ejemplo, personas que portan la versión de riesgo del gen *FTO* y que están expuestas a un ambiente obesogénico, caracterizado por una alimentación no saludable o inactividad física; presentan mayores niveles de adiposidad que aquellas personas con la misma predisposición genética, pero que están expuestas a un ambiente no obesogénico^{21,22}. Sin embargo, se desconoce si interacciones entre genes y el tiempo sedente o tiempo que pasamos sin desplazarnos o sentados, podrían explicar los altos niveles de obesidad presentes en la población chilena. Por ende, el objetivo de este estudio fue investigar si la asociación entre el polimorfismo de nucleótido simple (SNP) rs9939609 del gen *FTO* y niveles de adiposidad podría ser modificada por los niveles de sedentarismo de la población chilena.

Materiales y Métodos

Estudio descriptivo transversal que incluyó a 409 individuos pertenecientes al estudio GENADIO (Genes, Ambiente, Diabetes y Obesidad), cuyo genotipo en el locus rs9939609 del gen *FTO* estaba disponible²³. El proyecto GENADIO fue realizado en Chile entre los años 2009-2011 con el objetivo de evaluar la prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares²³. La población estudiada estaba compuesta por 472 residentes de ascendencia mapuche y europea de las regiones del Biobío y Los Ríos, sin historial médico de enfermedad metabólica o cardiovascular, y que al momento de la evaluación no estuvieran bajo ninguna prescripción de medicamentos, tal como ha sido descrito anteriormente²³. El estudio contó con la aprobación de los comités de ética de la Universidad de Chile, Universidad de Concepción y Universidad de Glasgow. Todos los participantes firmaron su consentimiento informado previo a la recolección de datos.

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS: MARCADORES DE ADIPOSIDAD

El peso corporal y la talla fueron determinados con una balanza electrónica (TANITA TBF 300A, USA) y tallímetro (SECA A800, USA) con una precisión de 100 g y 1 mm, respectivamente. El PC fue medido con una cinta métrica no distensible (SECA Modelo 201, USA). El IMC fue clasificado en base a los puntos de corte sugeridos por la OMS: bajo peso: < 18,5 kg/m²; normo peso: 18,5-24,9 kg/m²; sobrepeso: 25,0-29,9 kg/m² y obesidad: ≥ 30,0 kg/m²²³. Los valores utilizados para definir obesidad central fueron los siguientes: PC ≥ 102 cm y ≥ 88 cm en hombres y mujeres, respectivamente²³. La composición corporal se determinó mediante la medición de cuatro pliegues cutáneos (bicipital, sub-escapular, supra-iliaco y tricípital) y la ecuación de Durnin y Womersley para estimar el porcentaje de masa grasa corporal²³.

Determinación de variantes alélicas del gen *FTO*

Para la determinación del genotipo del SNP rs9939609 del gen *FTO*, se aisló ADN genómico de leucocitos periféricos mediante el kit QIAamp DNA blood midi kit (QIAGEN, Ltd. UK)¹⁵. La determinación del polimorfismo rs9939609 se realizó mediante un ensayo TaqMan® Pre-Designed SNP Genotyping Assay, realizado por PCR de tiempo real en un termociclador ABI 7900-HT. El diseño del ensayo TaqMan® para detectar el SNP rs9939609 se encuentra disponible comercialmente en la compañía Applied Biosystem bajo el número de identificación: C3009062010 (Applied Biosystems, Warrington, UK), el cual utiliza las sondas 'GGTTCCTTGCGACTGCTGTGAATT-T[A/T]GTGATGCACTTGGATAGTCTCTGTT' marcadas con [VIC/FAM], respectivamente. Todos los análisis de las muestras fueron realizados en duplicados, con 98% de éxito en la determinación del genotipo¹⁵.

VARIABLES SOCIODEMGRÁFICAS Y DE ESTILO DE VIDA

Los datos sociodemográficos (edad, sexo, zona de residencia, nivel educacional, ingreso económico y etnia) y los datos asociados con estilos de vida, como el tabaquismo, fueron recolectados mediante encuestas validadas²³.

Los niveles de AF y el tiempo sedentario fueron estimados por acelerometría de movimiento y mediante el uso de la ecuación de Fredson (Actigraph GTM1, USA)^{23,24}.

Análisis estadístico

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

Para investigar la asociación entre sedentarismo y marcadores de adiposidad se utilizaron análisis de regresión lineal. Para investigar la asociación entre el gen *FTO* y los marcadores de adiposidad (peso corporal, IMC, PC y % de grasa corporal), se realizó análisis de regresión múltiple, donde el genotipo del SNP rs9939609 del gen *FTO* fue codificado siguiendo un modelo genético aditivo (0 = TT - homocigoto para el alelo protector; 1 = AT - heterocigoto para el alelo de riesgo; 2 = AA - homocigoto para el alelo de riesgo), y los resultados fueron presentados como el incremento en la variable de adiposidad por cada copia adicional de la variante de riesgo del gen *FTO* (alelo A). Para investigar la interacción entre el gen *FTO* y tiempo sedente, se introdujo en el modelo estadístico la interacción entre estas

dos variables. Posteriormente, se procedió a estratificar el análisis de regresión entre adiposidad y tiempo sedente según el genotipo del gen *FTO*. Todos los resultados fueron presentados como promedio o coeficiente beta con su respectivo intervalo de confianza del 95%.

Todos los análisis fueron ajustados por variables de confusión incluyendo edad, sexo, etnia, nivel educacional, zona de residencia (urbano/rural), actividad física AF y tabaquismo.

La distribución del equilibrio de Hardy-Weinberg de los alelos del gen *FTO* fue estimada mediante el test Chi-cuadrado en el programa STATA. Para todos los análisis se utilizó el programa STATA MP v16. El nivel de significancia fue definido como $p < 0,05$.

Resultados

La población estudiada se conformó de 409 individuos chilenos de ascendencia mapuche y europea, los cuales tenían datos disponibles para tiempo sedente, marcadores de adiposidad y el genotipo del gen *FTO*. La frecuencia de los alelos del gen *FTO* para el SNP rs9939609 en la población estudiada se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg (alelo T = 0,701 y alelo A =

Tabla 1. Características de la población según genotipo *FTO* rs9939609

	Genotipo <i>FTO</i> (rs9939609)		
	TT	AT	AA
n	203	167	39
Edad	35,2 ± 13,2	37,9 ± 12,0	44,1 ± 13,3
Sexo, % mujeres	56,2	53,3	71,8
Zona geográfica urbana, %	59,6	56,8	59,0
Etnia (%)			
Europea	43,8	56,9	51,3
Mapuche	56,2	43,1	48,7
Nivel Educativo (%)			
Básico	23,0	24,8	36,4
Medio	43,7	42,7	42,4
Técnico / universitario	33,3	32,5	21,2
Actividad física (MET/min/semana)	934,3 ± 284,8	876,3 ± 281,2	891,0 ± 333,6
Tiempo sedente (min/día)	508,4 ± 87,6 ^{AA}	531,8 ± 92,3	549,2 ± 95,9 ^{TT}

Datos presentados como promedio y desviación estándar para variables continuas y como % para variables categóricas.

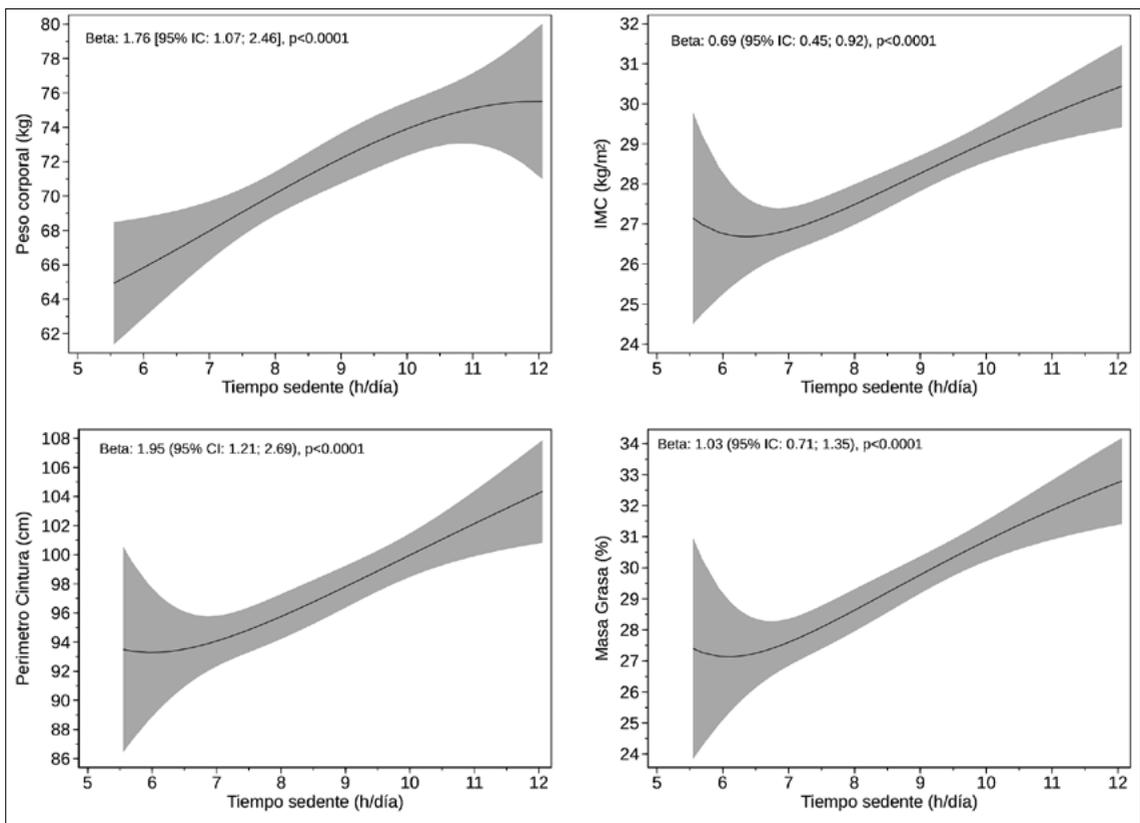


Figura 1. Asociación entre tiempo sedente y marcadores de adiposidad. Datos presentados como horas al día destinadas a conductas sedentarias (línea negra) y sus intervalos de confianza del 95% (área gris). El coeficiente beta indica el incremento en los marcadores de adiposidad por cada 1 hora de incremento en tiempo sedente. Los análisis fueron ajustados por edad, sexo, etnia, nivel educacional, zona de residencia (urbano/rural), actividad física y tabaquismo.

0,299, $\chi^2 = 0,296$).

En la Tabla 1 se presentan las características generales de la población según genotipo (TT, TA, AA). Los individuos con el genotipo de riesgo (AA) presentan mayor edad y un mayor tiempo destinado a conductas sedentarias y un menor nivel de actividad física AF en comparación a los que presentan el alelo protector (TT). La prevalencia del alelo de riesgo fue mayor en mujeres, personas de origen étnico europeo y personas con bajo nivel educacional (Tabla 1).

Los resultados de la asociación entre tiempo sedente y variables de adiposidad son presentados en la Figura 1. Estos resultados revelan que todos los marcadores de adiposidad se incrementan en la medida que aumenta el tiempo destinado a actividades de tipo sedente. Para perímetro de cintura se observó un aumento de 1,95 cm por cada 1 h de

aumento en tiempo sedente. Mientras por cada 1 h de tiempo sedente se observó un incremento de 1,76 kg para peso corporal, 1,03% para masa grasa y 0,69 kg/m² para IMC (Figura 1).

La asociación entre el gen *FTO* y marcadores de adiposidad se presentan en la Tabla 2. Por cada copia extra del alelo de riesgo, el peso corporal incrementó en 2,73 kg, mientras que para IMC el incremento fue equivalente a 0,74 kg/m². El PC y porcentaje de masa grasa aumentaron en 1,86 cm y 1,14%, por cada copia extra del alelo de riesgo. Estas asociaciones fueron significativas e independientes de variables de confusión sociodemográfica, pero también de niveles de AF y tiempo sedente (Tabla 2).

La interacción entre tiempo sedente y el gen *FTO* se presenta en las Figuras 2, 3, 4 y 5. Si bien solo se encontró una interacción significativa para

Tabla 2. Asociación del gen *FTO* rs9939609 con marcadores de adiposidad

	Genotipo <i>FTO</i> rs9939609				
	TT	TA	AA	Tendencia	Valor p
	Promedio (95% IC)	Promedio (95% IC)	Promedio (95% IC)	Beta (95% IC)	Valor p
Peso corporal (kg)	69,1 (67,6; 70,5)	71,3 (69,8; 72,9)	75,1 (72,0; 78,2)	2,73 (1,18; 4,29)	0,001
IMC (kg/m ²)	27,4 (26,8; 27,9)	28,2 (27,7; 28,8)	28,7 (27,6; 29,8)	0,74 (0,20; 1,29)	0,007
Perímetro cintura (cm)	95,9 (94,2; 97,6)	97,4 (95,6; 99,2)	100,0 (96,4; 103,5)	1,86 (0,06; 3,65)	0,042
Masa grasa (%)	28,6 (27,9; 39,3)	30,1 (29,4; 30,8)	30,6 (29,1; 32,0)	1,14 (0,42; 1,86)	0,002

Datos presentados como promedio y su intervalo de confianza del 95% según genotipo del gen *FTO* rs9939609. Los modelos fueron ajustados por edad, sexo, etnia, zona de residencia, educación, actividad física y sedentarismo.

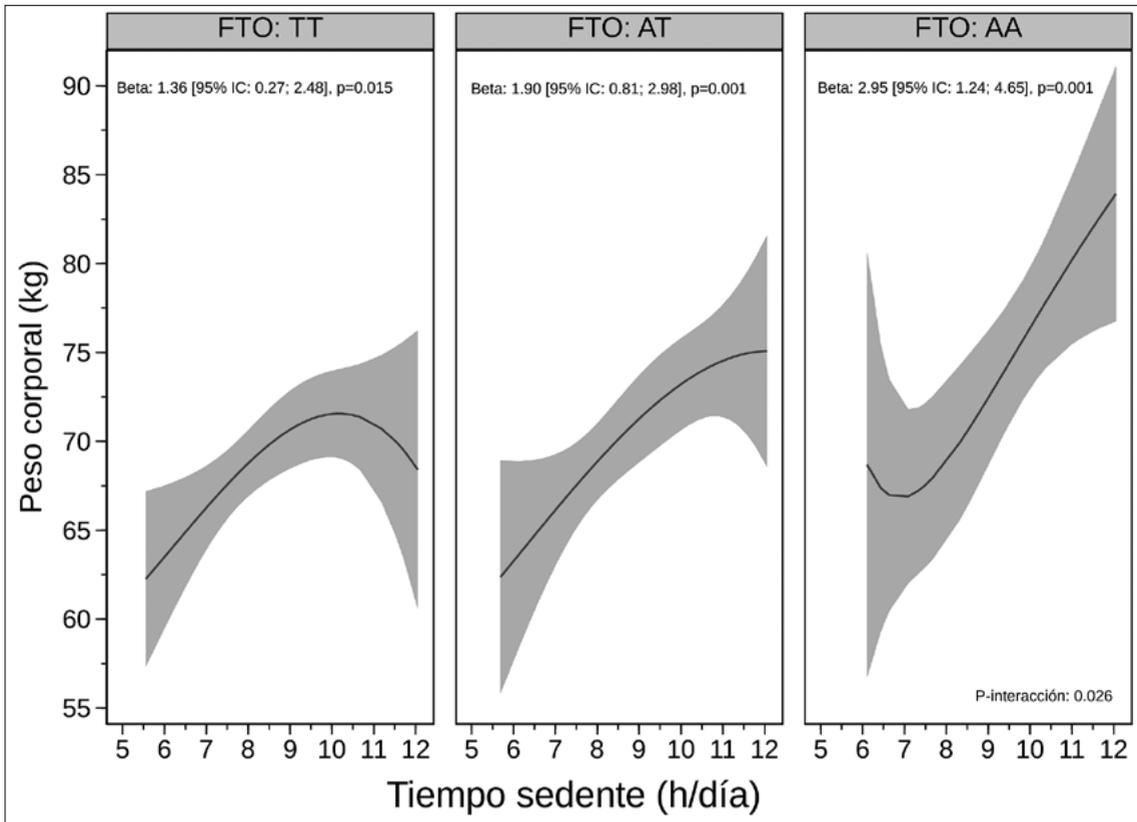


Figura 2. Asociación entre sedentarismo y peso corporal según genotipo del gen *FTO* rs9939609. Datos presentados como promedios de peso corporal en kilogramos (línea negra) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (área gris) según el genotipo del SNP rs9939609 del gen *FTO*. El coeficiente beta indica el cambio en peso corporal en kg por cada 1 hora de incremento en tiempo sedente al día. El valor P para interacción indica si esta asociación fue significativamente diferente entre genotipos del gen *FTO*. Los análisis fueron ajustados por edad, sexo, etnia, nivel educacional, zona de residencia (urbano/rural), actividad física y tabaquismo.

PC (p-interacción: 0,034) (Figura 4), todos los marcadores de adiposidad mostraron una magnitud de asociación mayor con tiempo sedente en portadores del alelo de riesgo (AA) del gen *FTO* en comparación a los no portadores. Para personas portadoras del alelo protector (TT), por cada 1 h de incremento en tiempo sedente se observó un aumento de 1,36 kg en peso corporal (Figura 2), 0,66 kg/m² para IMC (Figura 3), 1,78 cm para PC (Figura 4) y 0,86% para masa grasa (Figura 5). Sin embargo, esta asociación fue mayor para personas homocigotas para el alelo de riesgo (AA), donde se observó que por cada una hora de tiempo sedente el peso corporal aumentó en 2,95 kg (Figura 2), el IMC en 0,74 kg/m² (Figura 3), el PC en 3,10 cm (Figura 4) y el porcentaje de masa grasa en 1,14% (Figura 5). Estas interacciones

entre tiempo sedente y *FTO* fueron independientes de factores de confusión, incluyendo AF.

Discusión

Entre los principales resultados de este estudio destacan la asociación del gen *FTO* con mayores niveles de adiposidad, como también la asociación positiva entre tiempo sedente y adiposidad. A esto se suma la interacción entre el gen *FTO* y tiempo sedente, donde los resultados obtenidos indican que el efecto adverso de tiempo sedente sobre marcadores de adiposidad es más acentuado en personas que presentan susceptibilidad genética hacia la obesidad, en este caso en los portadores

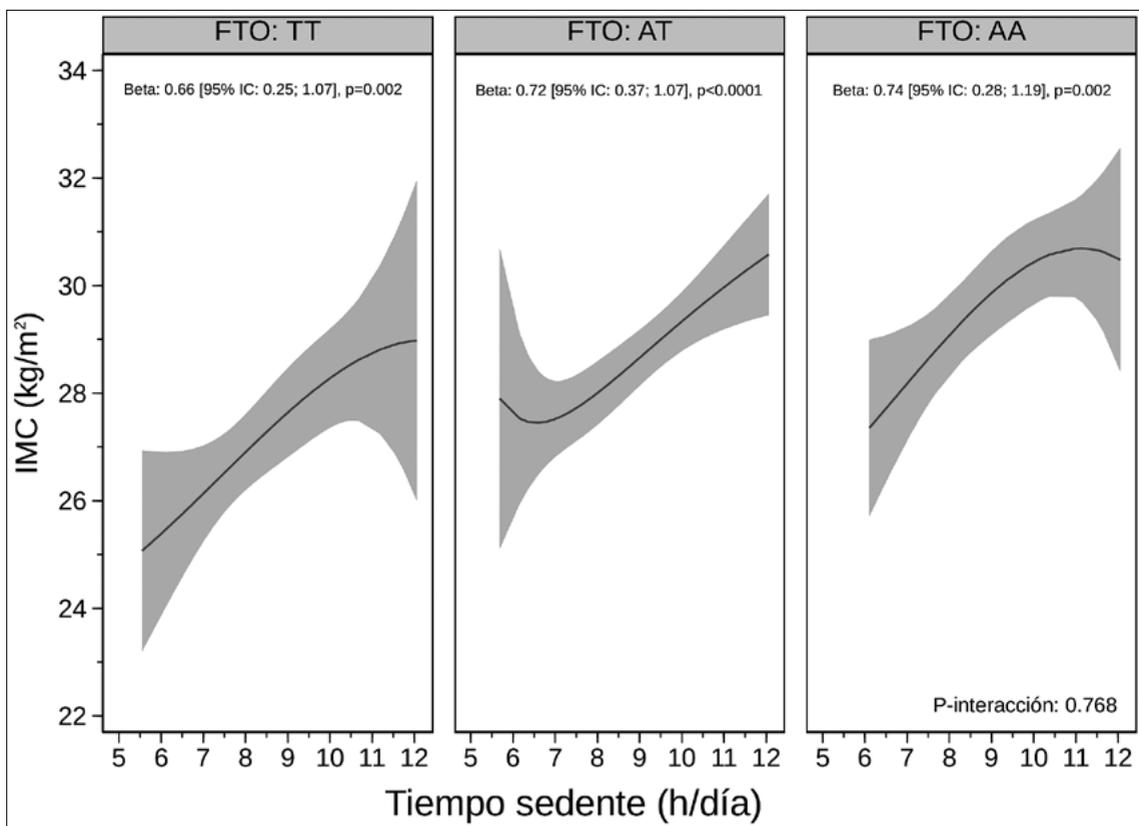


Figura 3. Asociación entre sedentarismo e índice de masa corporal según genotipo del gen *FTO* rs9939609. Datos presentados como promedios de IMC en kg/m² (línea negra) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (área gris) según el genotipo del SNP rs9939609 del gen *FTO*. El coeficiente beta indica el cambio en IMC en kg/m² por cada 1 hora de incremento en tiempo sedente al día. El valor P para interacción indica si esta asociación fue significativamente diferente entre genotipos del gen *FTO*. Los análisis fueron ajustados por edad, sexo, etnia, nivel educacional, zona de residencia (urbano/rural), actividad física y tabaquismo.

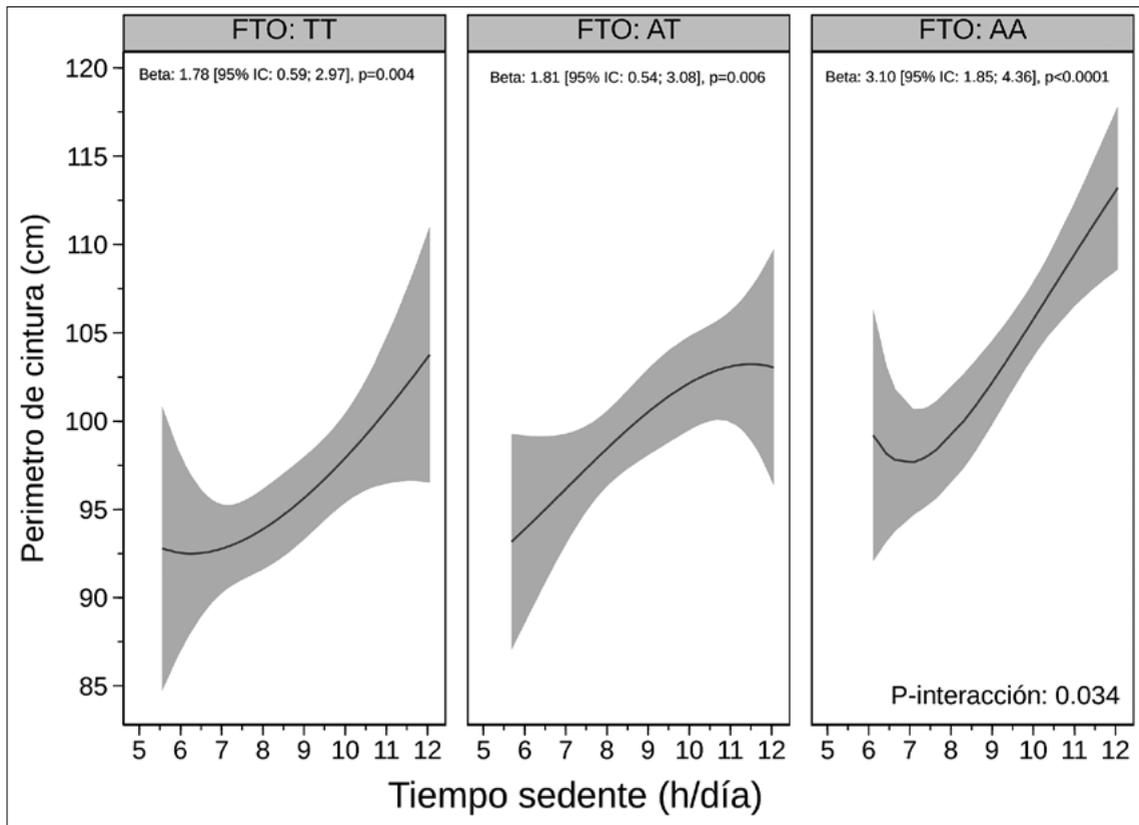


Figura 4. Asociación entre sedentarismo y perímetro de cintura según genotipo del gen *FTO* rs9939609. Datos presentados como promedios de perímetro de cintura en cm (línea negra) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (área gris) según el genotipo del SNP rs9939609 del gen *FTO*. El coeficiente beta indica el cambio en perímetro de cintura en cm por cada 1 hora de incremento en tiempo sedente al día. El valor P para interacción indica si esta asociación fue significativamente diferente entre genotipos del gen *FTO*. Los análisis fueron ajustados por edad, sexo, etnia, nivel educacional, zona de residencia (urbano/rural), actividad física y tabaquismo.

del alelo de riesgo del SNP rs9939609 del gen *FTO*. Si extrapolamos estos resultados a nivel nacional, alrededor de 30% de la población es portadora del alelo de riesgo de este SNP del gen *FTO*^{12,15,25}, sumado a que más de un tercio de la población adulta destina más de 4 h al día en actividades de tipo sedente²⁶⁻³⁰. Consecuentemente, se considera importante que las guías nacionales de actividad física AF incluyan recomendaciones orientadas a disminuir los niveles de tiempo sedente de la población, además de las actuales recomendaciones orientadas a incrementar los niveles de AF. Si bien estas recomendaciones podrían tener un mayor beneficio en personas genéticamente susceptibles a la obesidad, estudios recientes en población nacional también señalan que reducir

los niveles de tiempo sedente podría producir importantes beneficios metabólicos en la población en adulta³¹⁻³³.

Si bien existen estudios internacionales que han reportado una interacción entre el gen *FTO*^{12,15,25} y sedentarismo sobre los niveles de adiposidad³¹⁻³³, a la fecha no hay estudios en población chilena que reporten dicha asociación. Recientemente, el Consorcio de Investigación ELHOC reportó una asociación positiva entre distintos SNP del gen *FTO* y marcadores de adiposidad en población adulta e infantil, los cuales corroboran nuestros resultados^{11,12,16,25}. También se ha generado evidencia que corrobora la asociación adversa entre tiempo sedente y adiposidad en población nacional^{23,24,32,34}, la cual concuerda con

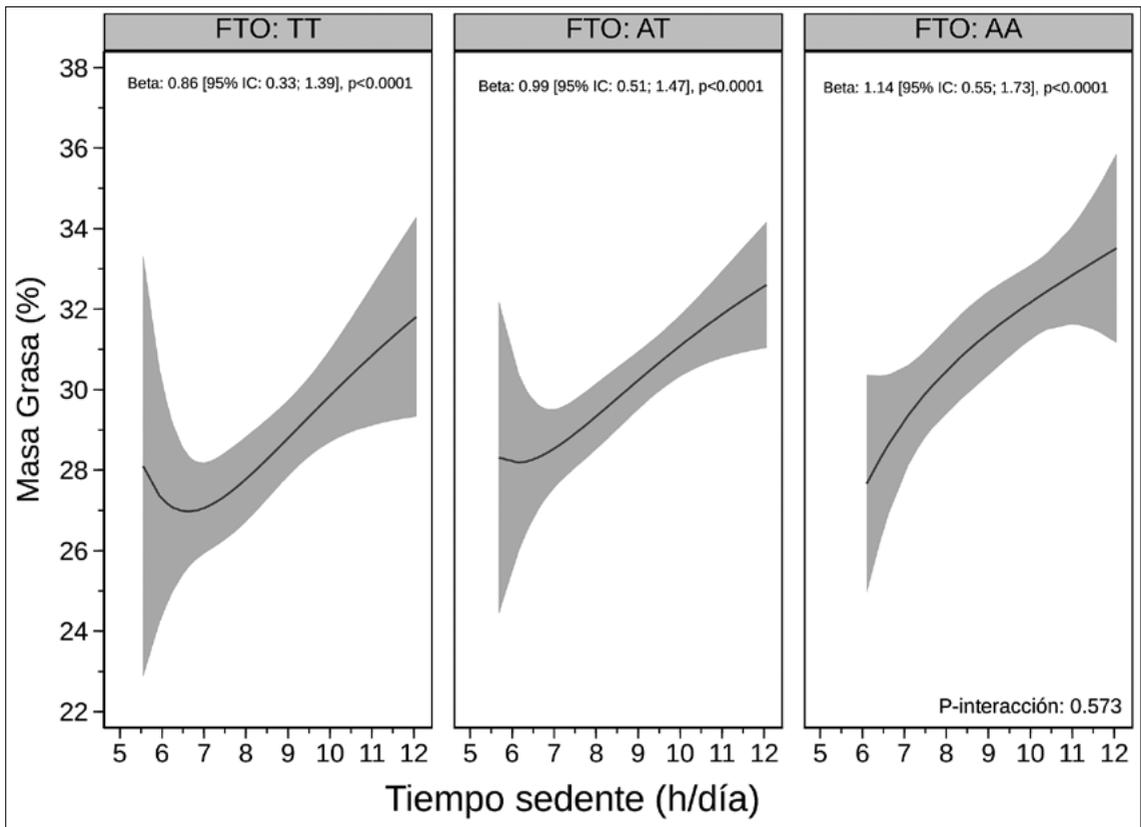


Figura 5. Asociación entre sedentarismo y perímetro de cintura según genotipo del gen *FTO* rs9939609. Datos presentados como promedios de porcentaje de masa grasa (línea negra) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (área gris) según el genotipo del SNP rs9939609 del gen *FTO*. El coeficiente beta indica el cambio en porcentaje de masa grasa por cada 1 hora de incremento en tiempo sedente al día. El valor P para interacción indica si esta asociación fue significativamente diferente entre genotipos del gen *FTO*. Los análisis fueron ajustados por edad, sexo, etnia, nivel educacional, zona de residencia (urbano/rural), actividad física y tabaquismo.

los resultados reportados en nuestros estudios. En relación con la evidencia internacional, el estudio multicéntrico a nivel europeo Food4Me reportó en 1.600 adultos un efecto de interacción significativa en marcadores de adiposidad entre el gen *FTO* y sedentarismo medido mediante acelerómetro³⁵. Este estudio reportó que el efecto de distintos SNPs del gen *FTO* en marcadores de adiposidad (IMC y PC) fue 60% y 320% mayor en personas con altos niveles de sedentarismo versus las que presentaban bajos niveles, lo que concuerda con los resultados observados en nuestro estudio. Otros estudios realizados en la cohorte Framingham y Women's Health Initiative en Estados Unidos y que incluyeron a más de 10.000 participantes, también reportaron una

interacción significativa entre SNPs del gen *FTO* y tiempo sedente sobre IMC³⁶. En este caso, cada copia extra del alelo de riesgo del gen *FTO* se asoció a un incremento de 0,31 kg/m² en personas con bajos niveles de tiempo y de 0,85 kg/m² en personas con altos niveles de tiempo sedente³⁶. Si bien existen otros estudios internacionales que han investigado la interacción entre el gen *FTO* y sedentarismo y su efecto en obesidad^{22,36,37}, estos se basan en autorreporte para estimar los niveles de tiempo sedente, lo cual podría ocultar la verdadera asociación que existe entre los genes y el tiempo sedente, como ya se ha reportado anteriormente²⁴.

Entre las fortalezas de este trabajo se encuentra la utilización de acelerómetros de movimiento

para estimar tiempo sedente, lo cual es una medición objetiva y más precisa que el autorreporte por cuestionario. También cabe destacar el uso de diferentes marcadores de adiposidad, lo cual permite extender la limitada evidencia a nivel nacional existente a la fecha. Otra fortaleza del estudio es el ajuste por una amplia cantidad de variables de confusión, lo cual permite establecer si las asociaciones observadas son independientes de estos factores, especialmente niveles de AF total. Entre las limitaciones, es importante destacar que el reducido tamaño de la muestra pudo haber limitado el poder estadístico y ocultado algunas de las interacciones. No obstante, el tamaño muestral fue suficiente para establecer una relación estadísticamente significativa e independiente entre tiempo sedente, el gen *FTO* y adiposidad, en particular para peso corporal y PC. Adicionalmente, el limitado número de personas del estudio impidió realizar análisis comparativos entre los portadores de ascendencia mapuche y europea.

Conclusión

Este es el primer estudio que aporta evidencia sobre la interacción del gen *FTO* y tiempo sedente y su efecto en adiposidad en población chilena. También presenta evidencia relevante con relación a la asociación directa entre tiempo sedente y adiposidad, la cual es de relevancia pública, si consideramos que las conductas sedentes han incrementado en población chilena, como también así la prevalencia de obesidad, donde actualmente 7 de cada 10 chilenos presenta malnutrición por exceso. Si bien solo 30% de la población chilena presenta una predisposición genética a la obesidad definida por el alelo de riesgo del SNP rs9939609 del gen *FTO*, es importante destacar que reducir los niveles de sedentarismo no solo beneficiaría a este segmento de la población genéticamente susceptible, sino también a la población en general, la cual podría obtener importantes beneficios metabólicos y de salud.

Referencias

1. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organ. 2013;
2. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* (London, England). 2017 Dec;390(10113):2627-42.
3. WHO. Obesity and overweight: Fact sheet. WHO Media Cent. 2016;
4. Petermann-Rocha F, Martínez-Sanguinetti MA, Villagrán M, Ulloa N, Nazar G, Troncoso-Pantoja C, et al. Desde una mirada global al contexto chileno: ¿Qué factores han repercutido en el desarrollo de obesidad en Chile? (Parte 1). *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2020 Apr;47(2):299-306. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182020000200299&lng=en&nr-m=iso&tlng=en
5. Martínez-Sanguinetti MA, Petermann-Rocha F, Villagrán M, Ulloa N, Nazar G, Troncoso-Pantoja C, et al. From a global view to the Chilean context: Which factors have influenced the development of obesity in Chile? (chapter 2). Vol. 47, *Revista Chilena de Nutricion. Sociedad Chilena de Nutricion Bromatologia y Toxicologica*; 2020. p. 307-16.
6. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 [Internet]. 2017. Available from: <http://epi.minsal.cl/encuesta-ens-descargable/>
7. Uauy R, Diaz E. Consequences of food energy excess and positive energy balance. *Public Health Nutr*. 2005 Oct;8(7A):1077-99.
8. Albala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Chile: determinants and consequences. *Public Health Nutr*. 2002 Feb;5(1A):123-8.
9. Petermann-Rocha F, Brown RE, Diaz-Martínez X, Leiva AM, Martínez MA, Poblete-Valderrama F, et al. Association of leisure time and occupational physical activity with obesity and cardiovascular risk factors in Chile. *J Sports Sci*. 2019;37(22).
10. Villagrán M, Petermann-Rocha F, Martínez-Sanguinetti MA, Celis-Morales C. A new piece in the genetic puzzle of obesity. *Rev Med Chil*. 2019;147(10).
11. Riffo B, Asenjo S, Sáez K, Aguayo C, Muñoz I, Bustos P, et al. *FTO* gene is related to obesity in Chilean Amerindian children and impairs HOMA-IR in prepubertal girls. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(5).
12. Mardones L, Petermann-Rocha F, Martínez-Sanguinetti MA, Leiva AM, Troncoso-Pantoja C, Martorell M, et al. Association of rs3751812 polymorphism of the *fto* gene with adiposity and metabolic markers in Chilean population. Results of the genadio study. *Nutr Hosp*. 2019;36(3).
13. Riveros-McKay F, Mistry V, Bounds R, Hendricks A, Keogh JM, Thomas H, et al. Genetic architecture of hu-

- man thinness compared to severe obesity. *PLOS Genet* [Internet]. 2019 Jan 24;15(1):e1007603. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007603>
14. Fawcett KA, Barroso I. The genetics of obesity: *FTO* leads the way. *Trends Genet* [Internet]. 2010/04/08. 2010 Jun;26(6):266–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381893>
 15. Petermann F, Villagrán M, Troncoso C, Mardones L, Leiva AM, Martínez MA, et al. Association between *FTO* (rs9939609) genotype and adiposity markers in Chilean adults. *Rev Med Chil*. 2018;146(6).
 16. Ulloa N, Villagrán M, Riffo B, Gleisner A, Petermann-Rocha F, Mardones L, et al. Association between *FTO* gene rs9939609 and adiposity markers in Chilean children.
 17. Celis-Morales CA, Lyall DM, Petermann F, Anderson J, Ward J, Iliodromiti S, et al. Do physical activity, commuting mode, cardiorespiratory fitness and sedentary behaviours modify the genetic predisposition to higher BMI? Findings from a UK Biobank study. *Int J Obes*. 2019;43(8).
 18. Celis-Morales CA, Lyall DM, Gray SR, Steell L, Anderson J, Iliodromiti S, et al. Dietary fat and total energy intake modifies the association of genetic profile risk score on obesity: Evidence from 48170 UK Biobank participants. *Int J Obes*. 2017;41(12).
 19. Celis-Morales CA, Lyall DM, Bailey MES, Petermann-Rocha F, Anderson J, Ward J, et al. The Combination of Physical Activity and Sedentary Behaviors Modifies the Genetic Predisposition to Obesity. *Obesity*. 2019;27(4).
 20. Reddon H, Guéant J-L, Meyre D. The importance of gene-environment interactions in human obesity. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2016 Sep 1;130(18):1571–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27503943>
 21. Livingstone KM, Celis-Morales C, Navas-Carretero S, San-Cristobal R, Forster H, O'Donovan CB, et al. Fat mass-and obesity-associated genotype, dietary intakes and anthropometric measures in European adults the Food4Me study. *Br J Nutr*. 2016;115(3).
 22. Vimalaswaran KS, Li S, Zhao JH, Luan J, Bingham SA, Khaw K-T, et al. Physical activity attenuates the body mass index-increasing influence of genetic variation in the *FTO* gene. *Am J Clin Nutr*. 2009 Aug;90(2):425–8.
 23. Celis-Morales CA, Perez-Bravo F, Ibañez L, Sanzana R, Hormazabal E, Ulloa N, et al. Insulin resistance in Chileans of European and indigenous descent: Evidence for an ethnicity x environment interaction. *PLoS One*. 2011;6(9).
 24. Celis-Morales CA, Pérez-Bravo F, Ibañez L, Salas C, Bailey MES, Gill JMR. Objective vs. self-reported physical activity and sedentary time: Effects of measurement method on relationships with risk biomarkers. *PLoS One*. 2012;7(5).
 25. Ulloa N, Villagrán M, Riffo B, Gleisner A, Petermann-Rocha F, Mardones L, et al. [Association between *FTO* gene rs9939609 and adiposity markers in Chilean children]. *Rev Chil Pediatr*. 2020 Jun;91(3):371-8.
 26. Leiva AM, Martínez MA, Cristi-Montero C, Salas C, Ramírez-Campillo R, Martínez XD, et al. El sedentarismo se asocia a un incremento de factores de riesgo cardiovascular y metabólicos independiente de los niveles de actividad física. *Rev Med Chile* 2017;145(4).
 27. Ferrari GLDM, Kovalskys I, Fisberg M, Gómez G, Rigotti A, Sanabria LYC, et al. Socio-demographic patterning of objectively measured physical activity and sedentary behaviours in eight Latin American countries: Findings from the ELANS study. *Eur J Sport Sci*. 2019;
 28. Aguilar-Farias N, Martino-Fuentealba P, Cortinez-O'Ryan A, Chandia-Poblete D, Celis-Morales CA, Bahamondes P, et al. The descriptive epidemiology of sitting in Chilean adults: Results from the National Health Survey 2009–2010. *J Sport Heal Sci*. 2019;8(1).
 29. Celis-Morales C, Salas C, Alduhishy A, Sanzana R, Martínez MA, Leiva A, et al. Socio-demographic patterns of physical activity and sedentary behaviour in Chile: Results from the National Health Survey 2009-2010. *J Public Heal (United Kingdom)*. 2016;38(2).
 30. Martínez MA, Leiva AM, Petermann F, Garrido A, Díaz X, Álvarez C, et al. [Correlates of sedentary behaviors in Chile: evidence from the National Health Survey 2009-2010]. *Rev Med Chile* 2018 Jan;146(1):22-31.
 31. Cristi-Montero C, Steell L, Petermann F, Garrido-Méndez A, Díaz-Martínez X, Salas-Bravo C, et al. Joint effect of physical activity and sedentary behaviour on cardiovascular risk factors in Chilean adults. *J Public Heal (United Kingdom)*. 2018;40(3).
 32. Leiva AM, Martínez MA, Cristi-Montero C, Salas C, Ramírez-Campillo R, Martínez XD, et al. Sedentary lifestyle is associated with metabolic and cardiovascular risk factors independent of physical activity. *Rev Med Chile* 2017;145(4).
 33. Foster HME, Ho FK, Sattar N, Welsh P, Pell JP, Gill JMR, et al. Understanding How Much TV is Too Much: A Nonlinear Analysis of the Association Between Television Viewing Time and Adverse Health Outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2020 Nov;95(11):2429-41.
 34. Díaz-Martínez X, Petermann F, Leiva AM, Garrido-Méndez A, Salas-Bravo C, Martínez MA, et al. Association of physical inactivity with obesity, diabetes, hypertension and metabolic syndrome in the Chilean

- population. *Rev Med Chile* 2018;146(5).
35. Celis-Morales C, Marsaux CFM, Livingstone KM, Navas-Carretero S, San-Cristobal R, O'Donovan CB, et al. Physical activity attenuates the effect of the *FTO* genotype on obesity traits in European adults: The Food4Me study. *Obesity*. 2016;24(4).
 36. Klimentidis YC, Arora A, Chougule A, Zhou J, Raichlen DA. *FTO* association and interaction with time spent sitting. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2015/09/22. 2016 Mar;40(3):411-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26392018>
 37. Oyeyemi BF, Ologunde CA, Olaoye AB, Alamukii NA. *FTO* Gene Associates and Interacts with Obesity Risk, Physical Activity, Energy Intake, and Time Spent Sitting: Pilot Study in a Nigerian Population. *J Obes*. 2017;2017:3245270.