

## Comparación del estado nutricional, cronotipo y conducta alimentaria en estudiantes universitarios chilenos que presentan el polimorfismo rs3749474T/C o rs4864548A/G del gen CLOCK

Carolina Pino Astorga <sup>1</sup>, Ángel Roco-Videla <sup>2</sup>, David Peña Lara <sup>3</sup>, Sebastián Vásquez Aliaga <sup>4</sup>, Gloria Madrid Áviles <sup>5</sup>, Ana María Obregón Vera <sup>6</sup>, Macarena Valladares Vega <sup>7</sup>.

<sup>1</sup> Escuela de Nutrición y Dietética. Universidad Bernardo O'Higgins; <sup>2</sup> Programa Magister en Ciencias químico-biológica. Universidad Bernardo O'Higgins; <sup>3</sup> Escuela de Química y Farmacia. Universidad Bernardo O'Higgins; <sup>4</sup> Escuela de Tecnología médica. Universidad Bernardo O'Higgins; <sup>5</sup> Escuela de Enfermería. Universidad Bernardo O'Higgins; <sup>6</sup> Escuela de Nutrición y dietética, Facultad de Ciencias para el cuidado de la Salud, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile; <sup>7</sup> Departamento de Ciencias Química y Biológicas Facultad de Salud, Universidad Bernardo O'Higgins

### Resumen

**Fundamentos:** El estado nutricional puede verse afectado por la conducta alimentaria y los ritmos circadianos. Estos se encuentran regulados por el gen CLOCK, cuyos alelos T del SNP rs3749474T/C y A del SNP rs4864548A/G, han sido asociados con la obesidad en adultos.

**Métodos:** Se evaluó a 65 sujetos usando la técnica PCR en tiempo real para determinar si era portadores del alelo T del SNP rs3749474T/C o del A del SNP rs4864548A/G. Se realizaron mediciones antropométricas, y se aplicó los cuestionarios TFEQ y el Horne-Östberg.

**Resultados:** De los 65 sujetos estudiados, 8 eran portadores del alelo T del SNP rs3749474T/C y 7 del A del SNP rs4864548A/G. Los portadores del alelo A presentaron mayores valores promedio de IMC (26,58), circunferencia de cintura (89,57cm) y porcentaje de grasa (31,56%) no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la conducta alimentaria. El 66,67% del total de los sujetos presentó un cronotipo de tipo intermedio.

**Conclusiones:** Los portadores del alelo A del SNP rs4864548A/G presentarían un mayor potencial de sufrir problemas asociados a la obesidad, pero es necesario realizar estudios con poblaciones más grandes y con mejor paridad de género, que permita corroborar esta aseveración.

**Palabras clave:** Sistema Circadiano; Gen CLOCK; Estado nutricional, Conducta alimentaria.

### Comparison of nutritional status, chronotype and eating behavior in Chilean university students presenting the polymorphism rs3749474T / C or rs4864548A / G of the CLOCK gene

#### Summary

**Background:** Nutritional status may be affected by eating behavior and circadian rhythms. These are regulated by the CLOCK gene, whose T alleles of SNP rs3749474T / C and A of SNP rs4864548A / G, have been associated with obesity in adults.

**Methods:** 65 subjects were evaluated using the real-time PCR technique to determine whether they were carriers of the T allele of the SNP rs3749474T / C or the A of the SNP rs4864548A/G. Anthropometric measurements were made, and the TFEQ and Horne-Östberg questionnaires were applied.

**Results:** Of the 65 subjects studied, 8 were carriers of the T allele of the SNP rs3749474T / C and 7 of the A of the SNP rs4864548A / G. The carriers of the A allele had higher average BMI values (26.58), waist circumference (89.57cm) and fat percentage (31.56%), with no statistically significant differences between them. No statistically significant differences were found regarding eating behavior. 66.67% of the total subjects presented an intermediate type chronotype.

**Conclusions:** The carriers of the A allele of SNP rs4864548A / G would have a greater potential to suffer problems associated with obesity, but studies with larger populations and with better gender parity are necessary, which allows to confirm this assertion.

**Key words:** Circadian system; Gen CLOCK; Nutritional status, food behavior.

**Correspondencia:** Macarena Valladares  
E-mail: macarena.valladares@ubo.cl.

**Fecha envío:** 23/12/2019  
**Fecha aceptación:** 06/03/2020

## Introducción

Entre los factores ambientales que pueden afectar el estado nutricional, existen tres que son relevantes: el primero corresponde a la conducta alimentaria, que se define como el conjunto de acciones que establecen la relación entre los seres humanos con los alimentos<sup>1</sup>. El segundo corresponde a los ritmos circadianos, que son variaciones periódicas de 24 horas, controlados en el sistema nervioso central (SNC), estos regulan los ciclos de luz-oscuridad. Un tercer factor es el cronotipo, que es un rasgo asociado a los ritmos circadianos, relacionado principalmente a las preferencias horarias para realizar actividades cotidianas<sup>2</sup>.

Dentro de los genes que regulan los ritmos circadianos, existe el gen Circadian Locomotor Output Cycles Kapu (CLOCK). Dicho gen es el regulador central que sincroniza el ciclo de luz-oscuridad con horarios de comida (ingesta/ayuno) y actividad física (actividad/reposo), entre otros procesos fisiológicos<sup>2</sup>.

Se desarrolló un modelo de ratón mutante para el gen CLOCK (animal modificado genéticamente, que carece de dicho gen), en donde se observó que dicho animal presentaba hiperfagia, asociado con un aumento significativo de la ingesta energética, peso corporal, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperglicemia<sup>3</sup>.

En humanos, se han descrito diferentes polimorfismos o variantes genéticas comunes del tipo Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) en el gen CLOCK, el cual, consiste en el cambio de un solo nucleótido en una secuencia de ADN establecida, los que se han relacionado con la obesidad, como los polimorfismos rs3749474T/C y rs4864548A/G<sup>4,5,6,7,8</sup>.

En el polimorfismo rs4864548 A/G del gen CLOCK, el alelo G es el de mayor frecuencia, (ubicado en la región promotora del gen CLOCK)<sup>7</sup>, pero los sujetos portadores del alelo A han sido asociados con un mayor Índice de Masa Corporal (IMC) (sobrepeso y obesidad)<sup>4</sup>. Además, se observó que cuando se presenta en haplotipo rs4864548A y rs1554483G, existe un riesgo de 1,5 veces de desarrollar sobrepeso u obesidad<sup>4</sup>. Otro estudio lo ha asociado con el síndrome metabólico, junto con los polimorfismos rs4864548, rs3736544 y rs1801260 (alelos CAT)<sup>5</sup>. Además, se observó que cuando se presenta en haplotipo GACCGA (rs1554483, rs11932595, rs4580704, rs6843722, rs6850524 y rs4864548, respectivamente), existe un aumento de 2 veces en el riesgo de sufrir enfermedad del hígado graso no alcohólico<sup>9</sup>.

En relación al polimorfismo rs3749474 T/C del gen CLOCK, donde el alelo C es el de mayor frecuencia, (ubicado en la región no traducible 3'), son los portadores del alelo T quienes muestran un alto IMC, además, de un elevado consumo de energía principalmente proveniente de los ácidos grasos y una mayor obesidad abdominal<sup>6,7</sup>. Sin embargo, otros investigadores determinaron una asociación positiva entre la reducción en la ingesta de grasa con la disminución en el índice de masa corporal en los portadores del alelo T<sup>8</sup>. Este SNP rs3749474 T/C se presenta en haplotipos con los polimorfismos rs3749474, rs4580704 y rs1801260 CGA respectivamente, donde se asoció con un IMC, circunferencia de cintura, concentración de adiponectina, resistencia a la insulina y presión arterial más bajos que los no portadores de esos alelos<sup>6</sup>.

Dentro de las etapas de la vida actual, es la universitaria una de las consideradas de mayor vulnerabilidad desde el punto de vista nutricional<sup>10,11,12</sup>, es decir, existe un mayor riesgo de desarrollar malos hábitos de alimentación que puedan derivar en una

obesidad. Actualmente en Chile, son escasos los estudios que comparen aspectos ambientales y genéticos, con la conducta alimentaria y ritmos circadianos en esta población. El objetivo de este trabajo es comparar el estado nutricional, cronotipo y conducta alimentarios en estudiantes universitarios que presenten el polimorfismo rs3749474T/C o rs4864548A/G.

## Material y métodos

### Participantes

Se reclutó a 65 estudiantes, de los cuales 49 corresponden a mujeres y 16 a hombres pertenecientes a la Facultad de Salud de la Universidad Bernardo O'Higgins de la ciudad de Santiago de Chile. El proceso de reclutamiento se realizó a través de redes sociales propias de la Universidad. Todos los participantes fueron voluntarios y su participación cumplió lo establecido en la Declaración de Helsinki, firmando un consentimiento informado donde se describieron sus derechos como sujetos de estudio, dicho documento fue aprobado previamente por el comité de ética de la Universidad.

Los criterios de exclusión fueron: Estar en tratamiento farmacológico para dormir, para controlar el apetito o para bajar de peso. Estar diagnosticado con depresión, diabetes mellitus tipo 1 o 2, resistencia a la insulina, hipotiroidismo o dislipidemia. En el caso de las mujeres se consideraron como criterios adicionales de exclusión el estar embarazadas o en periodo de lactancia. Todos estos datos, fueron recabados previa inscripción y firma del consentimiento informado.

### Mediciones antropométricas

El peso corporal se midió en kilogramos (kg) en posición erguida con brazos al costado del cuerpo, mirando hacia al frente y los pies puestos en el centro de la balanza. El pesaje

se realizó en la mañana con un ayuno entre 8 a 12 horas. La medición del peso se realizó solo con ropa interior.

La estatura se midió en metros (m), en posición erguida con los pies y talones juntos, los glúteos y la región superior de la espalda apoyando el estadiómetro. Se utilizó el plano de Frankfort. Las mediciones tanto para el peso como talla se midieron en balanza/tallímetro digital seca 769.

El Índice de Masa Corporal (IMC) se calculó como  $\text{peso}/\text{talla}^2$  y se clasificó el estado nutricional según lo establece la Organización Mundial de la Salud (OMS) en: bajo peso, cuando su valor fue menor a 18,4  $\text{kg}/\text{m}^2$ ; normal si su valor estaba en un rango entre 18,4 a 24,9; sobrepeso si su valor está entre 25 y 29,9, obesidad tipo 1 si su valor estaba entre 30 y 34,9, obesidad tipo 2, si su valor está entre 35 y 39,9 y obesidad tipo 3 si el valor era de 40  $\text{kg}/\text{m}^2$  o mayor.

La medición de circunferencia de cintura fue en centímetros (cm), ésta se midió a través de una cinta métrica marca seca 201 de 1 mm de precisión, ubicándose por sobre el borde lateral superior de la cresta iliaca, sobre el ombligo, posterior a una exhalación y realizando tres mediciones continuas para obtener un promedio. El punto de corte para clasificar obesidad abdominal para los hombres fue de  $> 90$  cm y para las mujeres  $> 80$  cm<sup>13</sup>.

La medición de los pliegues cutáneos se realizó a través de caliper modelo Baseline Lange (ID:12-1110), con capacidad de 67 mm y una sensibilidad de 1 mm, presión de 10  $\text{g}/\text{mm}^2$  en una superficie de 20-40  $\text{mm}^2$ . El porcentaje de grasa se obtuvo a través de la sumatoria de 4 pliegues según lo descrito por Durnin y Womersley y calculado por medio de la ecuación de Siri<sup>14</sup>. Los puntos de corte para hombres fueron bajo peso  $< 12$  %, normopeso de 12 a 20 %, riesgo de obesidad

o sobrepeso de 20 a 25 % y obesidad para valores > 25%. Para mujeres fueron bajo peso < 20 %, normopeso entre 20 y 30 %, riesgo de obesidad o sobrepeso entre 30 y 33 %, y obesidad para valores superiores a 33 %<sup>15</sup>. Cabe mencionar que las mediciones de pliegues se realizaron según los protocolos de International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK).

### **Determinaciones de los polimorfismos del gen CLOCK**

Una enfermera estrajo a cada individuo 4 ml de sangre por vía venosa para obtener el ADN genómico. Se utilizó un kit de marca Omega Biotek y se procedió a realizar el protocolo de acuerdo a lo establecido por los fabricantes. La determinación de los genotipos del gen CLOCK rs4864548 y rs3749474 se realizó mediante de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real por medio del equipo Biosystems StepOne Plus PCR con ensayos Taqman pre diseñados.

### **Conducta alimentaria**

La conducta alimentaria se determinó a través del TFEQ-P19, de 19 preguntas versión adaptada para su uso en población chilena<sup>16</sup>. El TFEQ-P19 mide tres dimensiones: alimentación sin control, que se define como la inclinación a comer ante la exposición de los estímulos externos en variadas circunstancias y dificultades para detener la ingesta; restricción cognitiva, mide la tendencia a limitar la propia ingesta en cantidad o tipo de alimentos para controlar el peso corporal y, alimentación emocional que es la incapacidad de controlar la ingesta de comida en contextos emocionales negativos, tanto el exceso como el déficit de apetito<sup>1</sup>. Las respuestas se midieron usando una escala tipo Likert que contempla desde 1 (completamente cierto) a 4 (completamente falso). Para calcular el puntaje, se

promediaron los puntajes de todas las preguntas para cada dimensión.

### **Cronotipo**

Se determinó a través del cuestionario Horne-Ostberg<sup>17,18</sup>, el cual consta de 19 preguntas cuya sumatoria total permite clasificar de acuerdo con la siguiente escala: trasnochador entre 16 a 41 puntos; intermedio si la puntuación fue de 42 a 58 y, madrugador de 59 hasta 86 puntos.

### **Análisis estadísticos**

La estadística descriptiva correspondió a la determinación de valores promedio y desviación estándar, frecuencia y porcentaje. La comparación entre grupos se realizó a través de la prueba no paramétrica U- Mann Whitney (prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney) para muestras independientes, considerando un nivel de confianza del 95% (0,05 nivel de significancia). Para todos los cálculos se utilizó el programa STATA versión 14.0 en español.

### **Resultados**

De los 65 sujetos estudiados, 8 resultaron portadores del alelo de riesgo T del SNP rs3749474T/C (6 mujeres y 2 hombres) y 7 portadores del alelo de riesgo A del SNP rs4864548A/G (5 mujeres y 2 hombres).

Según se observa en la tabla 1, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en relación al IMC, circunferencia de cintura y el porcentaje de grasa corporal, no obstante, quienes presentaron el alelo de riesgo A del SNP rs4864548A/G, obtuvieron mayores valores promedio en todos parámetros medidos. Se puede destacar el hecho, que, en relación con el IMC, 5 de los 8 sujetos que presentaron el alelo de riesgo T del SNP rs3749474T/C, tenían valores inferiores al menor valor de IMC encontrado en el grupo correspondiente al alelo SNP rs4864548A/G.

Al interpretar los valores de porcentaje de grasa según los parámetros presentados por Durán- Agüero *et al*<sup>15</sup>, en el grupo con el Alelo T del SNP rs3749474T/C, 3 sujetos se encontraban en condición de obesidad,

mientras que en el grupo con el Alelo A del SNP rs4864548A/G, 4 presentaron una condición de obesidad y 2 de riesgo de obesidad.

**Tabla 1.** Distribución del Índice de masa corporal, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa según polimorfismo.

Polimorfismos	Índice de Masa Corporal (IMC)								mean	s.d.	p-valor
	19,4	20,5	20,6	<b>21,7</b>	21,9	<b>28,5</b>	29,3	30,4			
Alelo T del SNP rs3749474T/C									24,05	4,55	0,1325
Alelo A del SNP rs4864548A/G	22,3	23,0	<b>23,1</b>	23,6	<b>27,5</b>	32,1	34,3	--	26,58	4,89	
Polimorfismos	Circunferencia de cintura (cm)								mean	s.d.	p-valor
	69	70	72	74	<b>79</b>	94	102	<b>107</b>			
Alelo T del SNP rs3749474T/C									83,38	15,31	0,3244
Alelo A del SNP rs4864548A/G	72	76	76	<b>90</b>	<b>100</b>	104	109	--	89,57	15,12	
Polimorfismos	Porcentaje de grasa (%)								mean	s.d.	p-valor
	<b>17,06</b>	22	23,2	<b>27,1</b>	28,9	29,4	38,8	39,1			
Alelo T del SNP rs3749474T/C									28,20	7,76	0,4179
Alelo A del SNP rs4864548A/G	<b>20,18</b>	26,8	<b>26,9</b>	30,5	33,2	41,1	42,2	--	31,56	7,99	

p-valor < 0.05 se considera significativo.

Los valores destacados en negrilla corresponden a los hombres de cada grupo.

Los valores en cada caso fueron ordenados de menor a mayor para facilitar su interpretación.

**Tabla 2.** Distribución de los puntajes promedio por dimensión de conducta alimentaria según polimorfismo.

Polimorfismos	Alimentación sin control								mean	s.d.	p-valor
	<b>1.6</b>	2.0	2.0	2.2	<b>2.5</b>	2.6	2.6	3.6			
Alelo T del SNP rs3749474T/C									2.39	0.60	0.4847
Alelo A del SNP rs4864548A/G	<b>1.1</b>	1.4	1.6	<b>2.3</b>	2.5	2.6	2.6	--	2.06	0.69	
Polimorfismos	Restricción cognitiva								mean	s.d.	p-valor
	1.67	1.83	<b>2.00</b>	2.17	2.33	2.50	2.67	<b>3.00</b>			
Alelo T del SNP rs3749474T/C									2.27	0.44	0.9531
Alelo A del SNP rs4864548A/G	<b>2.00</b>	2.00	2.17	2.17	2.17	<b>2.67</b>	2.67	--	2.26	0.28	
Polimorfismos	Alimentación emocional								mean	s.d.	p-valor
	1.00	1.67	2.00	<b>2.33</b>	2.33	2.33	<b>3.67</b>	3.67			
Alelo T del SNP rs3749474T/C									2.38	0.92	0.9067
Alelo A del SNP rs4864548A/G	<b>1.00</b>	1.67	2.00	2.33	3.00	<b>3.33</b>	4.00	--	2.48	1.03	

p-valor < 0.05 se considera significativo.

Los valores destacados en negrilla corresponden a los hombres de cada grupo.

Los valores en cada caso fueron ordenados de menor a mayor para facilitar su interpretación.

En las tres dimensiones evaluadas en relación a la conducta alimentaria no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 2), pero los mayores puntajes promedios obtenidos fueron en la dimensión "alimentación emocional". En esta dimensión quienes poseían el alelo A del SNP rs4864548A/G, tenían los mayores puntajes, lo cual es consistente con el hecho de que este mismo grupo presentó los valores promedio más altas en cuanto a IMC, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa corporal.

En la dimensión de alimentación sin control, se presentó la mayor diferencia en los valores promedio entre grupos, siendo quienes poseían el alelo A del SNP rs4864548A/G los que presentaban menores puntajes.

No se encontraron diferencias significativas en los cronotipos según el alelo de riesgo presente, siendo el cronotipo intermedio el más frecuente en ambos grupos. En términos generales este cronotipo correspondió al 66,67% del total de sujetos. (Tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución del cronotipo según polimorfismo.

		Alelo T del SNP rs3749474T/C	Alelo A del SNP rs4864548A/G	Total
<b>Madrugador</b>	frecuencia	1	1	2
	% según cronotipo	50,00	50,00	100,00
	% según alelo	12,50	14,29	13,33
<b>Intermedio</b>	frecuencia	6	4	10
	% según cronotipo	60,00	40,00	100,00
	% según alelo	75,00	57,14	66,67
<b>Trasnochador</b>	frecuencia	1	2	3
	% según cronotipo	33,33	66,67	100,00
	% según alelo	12,50	28,57	20,00
<b>Total</b>	frecuencia	8	7	15
	% según alelo	100,00	100,00	100,00
<b>p-valor</b>		0,4456		

p-valor < 0.05 se considera significativo.

## Discusión

Esta investigación corresponde a un primer acercamiento al estudio asociativo entre los polimorfismos del alelo A del SNP rs4864548A/G y T del SNP rs3749474T/C, y la conducta alimentaria en población chilena joven.

Si bien este estudio presenta claras limitaciones en cuanto al número de sujetos estudiados y a la paridad de género, entrega información que permite establecer aspectos a considerar para posteriores investigación, como el hecho, de que los portadores del

alelo de riesgo A del SNP rs4864548A/G presentaban mayores promedio en cuanto a IMC, circunferencias de cintura y porcentaje de grasa que los portadores del alelo de riesgo T del SNP rs3749474T/C. Dichos resultados son consistentes con el trabajo realizado por Sookoian et al.<sup>4</sup> el cual, concluyó que el alelo A del SNP rs4864548A/G esta asociados con un mayor IMC (sobrepeso y obesidad) y al trabajo de Scott et al.<sup>5</sup> donde estableció que el haplotipo rs4864548A y rs1554483G poseen un riesgo de 1,5 veces de desarrollar sobrepeso u obesidad.

En cuanto a la conducta alimentaria, es la alimentación emocional la que presenta los mayores puntajes promedio, donde el grupo que posee el alelo A del SNP rs4864548A/G es quien se destaca, lo cual, es consistente con su mayor IMC, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa en comparación con el grupo que presenta el alelo T del SNP rs3749474T/C. Dado el hecho que la muestra estuvo conformada por estudiantes universitarios que suelen estar con altos niveles de estrés y ansiedad, es esperable este tipo de respuesta ante la ingesta de alimento.

Por otro lado, un aspecto interesante a analizar es que dentro de todos los parámetros estudiados solo en el caso de la dimensión de alimentación sin control el grupo con el alelo A del SNP rs4864548A/G presentó valores promedios más bajo, de hecho, fue en esta dimensión donde la diferencia entre grupos fue la más grande (sin llegar a ser estadísticamente significativa). Entendiendo que la alimentación sin control se puede definir como la inclinación a ingerir cierto alimento dependiendo de diversos estímulos externos en diferentes situaciones y además la dificultad de detener este consumo, y dado que los factores externos a los cuales están expuestos los estudiantes universitarios están más vinculados a aspecto emocionales, es más probable que la alimentación debido a causas emocionales, sea más determinante para ellos en este caso, lo pudo haber producido esta diferencia en cuanto al puntaje encontrado en las encuestas.

En cuanto al cronotipo no se encontraron diferencias significativas, sin embargo, concuerda con otros estudios, donde la mayoría de la población se encuentra en el cronotipo intermedio<sup>19,20</sup>.

De los resultados obtenidos se puede concluir que es posible que los factores ambientales

emocionales que afectan la conducta alimentaria, sumados a la presencia del alelo A del SNP rs4864548A/G pueda aumentar el riesgo a desarrollar sobrepeso u obesidad. Se hace claramente necesario el realizar nuevos estudios con poblaciones más grandes que permitan confirmar o refutar esta observación y que además incluya el factor género en el estudio, que en este caso dada la baja densidad de hombres no fue posible analizar.

## Agradecimientos

Se declara que el financiamiento del estudio lo proporcionó la Universidad Bernardo O'Higgins a través de un proyecto interno de la vicerrectoría de investigación y postgrado. (UBO/VRIP 170204).

## Referencias

1. Domínguez-Vásquez P, Olivares S, Santos J. Eating behavior and childhood obesity: family influences. *Arc Latinoam Nutr*, 2008; 58: 249-55.
2. Gómez-Abellán P, Madrid J, Ordovás J, Garaulet M. Chronobiological aspects of obesity and metabolic syndrome. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2012; 59(1): 50-61. DOI: 10.1016/j.endoen.2011.08.002
3. Turek F. Obesity and Metabolic Syndrome in Circadian Clock Mutant Mice. *Science*. 2005; 308(5724): 1043-5. DOI: 10.1126/science.1108750
4. Sookoian S, Gemma C, Gianotti T, Burgueño A, Castaño G, Pirola C. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(6):1606-15. DOI: 10.1093/ajcn/87.6.1606
5. Scott E, Carter A, Grant P. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes*. 2007; 32(4): 658-62. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803778

6. Garaulet M, Lee Y, Shen J, Parnell L, Arnett D, Tsai M et al. CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: modulation by monounsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90(6): 1466-75. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27536
7. Garaulet M, Lee Y, Shen J, Parnell L, Arnett D, Tsai M et al. Genetic variants in human CLOCK associate with total energy intake and cytokine sleep factors in overweight subjects (GOLDN population). *Eur J Hum Genet.* 2009; 18(3): 364-9. DOI: 10.1038/ejhg.2009.176
8. Loria-Kohen V, Espinosa-Salinas I, Marcos-Pasero H, Lourenço-Nogueira T, Herranz J, Molina S et al. Polymorphism in the CLOCK gene may influence the effect of fat intake reduction on weight loss. *Nutrition.* 2016; 32(4): 453-60. DOI: 10.1016/j.nut.2015.10.013
9. Sookoian S. Common genetic variations in CLOCK transcription factor are associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(31): 4242-48. DOI: 10.3748/wjg.v13.i31.4242
10. Crovetto M, Valladares M, Espinoza V, Mena F, Oñate G, Fernandez M et al. Effect of healthy and unhealthy habits on obesity: a multicentric study. *Nutrition.* 2018; 54:7-11.
11. Troncoso P C, Amaya P J. Factores sociales en las conductas alimentarias de estudiantes universitarios. *Rev Chil Nutr.* 2009; 36(4), 1090-7. DOI: 10.1016/j.nut.2018.02.003
12. Pi RA, Vidal PD, Brassesco BR, Viola L, Aballay LR. Estado nutricional en estudiantes universitarios: su relación con el número de ingestas alimentarias diarias y el consumo de macronutrientes. *Nutr Hosp.* 2015; 31 (4): 1748-56. DOI:10.3305/nh.2015.31.4.8399
13. Consenso MINSAL Chile 2014 Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares - EnfermeríaAPS [Internet]. EnfermeríaAPS. 2019 [cited 15 October 2019]. Available from URL: <http://www.enfermeriaaps.com/portal/conse-nso-minsal-chile-2014-enfoque-de-riesgo-para-la-prevencion-de-enfermedades-cardiovasculares>
14. Durnin J, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 Years. *Br J Nutr.* 1974; 32(01): 77-97. DOI: 10.1079/BJN19740060
15. Duran-Agüero S, Beyzaga-Medel C, Miranda-Durán M. Comparación en autopercepción de la imagen corporal en estudiantes universitarios evaluados según Índice de Masa Corporal y porcentaje de grasa. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2016; 20(3): 180-9. DOI: 10.14306/renhyd.20.3.209
16. Valladares M, Obregon AM, Weisstaub G, Burrows R, Patiño A, Ho-Urriola J, et al. Asociación entre la conducta alimentaria y polimorfismos genéticos de la leptina y su receptor en niños obesos chilenos. *Nutr Hosp.* 2015; 31 (3): 1044-51. DOI: 10.3305/nh.2015.31.3.8049
17. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976; 4 (2): 97-110.
18. Cet.org. 2019 [cited 17 diciembre 2019]. Available from: URL: <https://cet.org/wp-content/uploads/2018/01/MEQ-SA-ESP.pdf>
19. Natale V, Danesi E. Gender and Circadian Typology. *Biol Rythm Res* 2002; 33(3): 261-9. DOI:10.1076/brhm.33.3.261.8261
20. Paine SJ, Gander PH, Travier N. The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity and socioeconomic factors in adults (30-49 years). *J Biol Rhythms* 2006;21:68-76. DOI: 10.1177/0748730405283154.

