

Miguel Alexander Vázquez-Moreno^{1a}, Miguel Cruz-López^{1b}

Resumen

A nivel mundial, México es uno de los países con la tasa más alta de obesidad, un padecimiento considerado como el principal factor de riesgo de diabetes tipo 2. Dentro de los mecanismos que predisponen a la obesidad, la interacción entre la ingesta alimentaria y el componente genético ha sido poco explorada. Recientemente evidenciamos la asociación del número de copias (NC) de los genes *AMY1A* y *AMY2A*, y la actividad enzimática de amilasa salival y pancreática con la frecuencia de obesidad infantil en México, una población que se caracteriza por presentar alto consumo de almidón en la dieta y alta prevalencia de obesidad. La presente revisión busca conseguir un mejor entendimiento del papel de la amilasa en la obesidad por medio de una descripción de la evolución del NC de sus genes, la asociación de su actividad enzimática con la obesidad y el efecto de su interacción con la ingesta de almidón en niños mexicanos. Además, refiere las perspectivas experimentales que permitirían profundizar en la investigación del mecanismo por el cual la amilasa podría regular la abundancia de bacterias fermentadoras de oligosacáridos y productoras de ácidos grasos de cadena corta o aminoácidos de cadena ramificada que podrían contribuir con la alteración de los procesos fisiológicos asociados con la inflamación intestinal y la desregulación metabólica que predispone al desarrollo de obesidad.

Abstract

Worldwide, Mexico is one of the countries with the highest rate of obesity, which is a condition considered the main risk factor for type 2 diabetes. Among the mechanisms that predispose to obesity, the interaction between food intake and genetic components has been little explored. Recently we evidenced a significant association between the copy number (CN) of *AMY1A* and *AMY2A* genes, the enzymatic activity of salivary and pancreatic amylase, and the frequency of childhood obesity in Mexico, a particular population due to the high consumption of starch in the diet and the high prevalence of obesity in children and adults. This review aims to find a better understanding of the role of amylase in obesity through a description of the evolution of the CN of its genes, the association of its enzymatic activity with obesity, and the effect of its interaction with starch intake on Mexican children. In addition, it denotes the importance of the experimental perspectives of further investigation regarding the mechanism by which amylase could regulate the abundance of oligosaccharide-fermenting bacteria and producers of short-chain fatty acids and/or branched-chain amino acids that could contribute to the alteration of the physiological processes associated with intestinal inflammation and metabolic deregulation that predispose to the development of obesity.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-9170-0488^a](https://orcid.org/0000-0002-9170-0488), [0000-0001-9985-6172^b](https://orcid.org/0000-0001-9985-6172)

Palabras clave

Amilasa
Almidón
Obesidad
México



Keywords

Amylase
Starch
Obesity
Mexico

Fecha de recibido: 13/05/2022

Fecha de aceptado: 21/09/2022

Comunicación con:

Miguel Cruz López
 mcruzl@yahoo.com
 55 5761 2358

Cómo citar este artículo:

Vázquez-Moreno MA, Cruz-López M. Del genotipo al fenotipo: gen de la amilasa en obesidad infantil. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(3):356-62.

Introducción

La obesidad es un importante problema de salud que en las últimas cuatro décadas ha triplicado su prevalencia en todo el mundo. En 2019 México presentó la tasa más alta de obesidad dentro de los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos.¹ Posteriormente en la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de México (2020) se informó una prevalencia de obesidad de 18.6%, 17.0%, y 40.2% en escolares de 5 a 11 años, adolescentes de 12 a 19 años, y adultos, respectivamente.²

La importancia de la obesidad radica en su alta asociación con enfermedades metabólicas de inicio temprano (como hipertensión, resistencia a la insulina, dislipidemia, diabetes tipo 2 [DT2], enfermedad cardiovascular, entre otras) y mortalidad prematura.³

La obesidad es una enfermedad multifactorial que generalmente se atribuye a un estilo de vida poco saludable en el que predominan dietas hipercalóricas y la baja actividad física. Además, la interacción de factores ambientales y biológicos, como la ingesta de alimentos, el componente genético y microbiota intestinal,⁴ también ha demostrado ser un factor de riesgo importante para el desarrollo de obesidad y el incremento del índice de masa corporal (IMC).

Dentro del bordaje genético de la obesidad se ha descrito que, mientras las variantes comunes de un solo nucleótido (SNV, por sus siglas en inglés) representan del 30 al 40% de la heredabilidad para el IMC en niños y adultos,⁵ las variaciones estructurales en el DNA podrían explicar parte de la heredabilidad faltante.⁶ Como ejemplo, se ha descrito que el alto número de copias (NC) de los genes de amilasa salival (*AMY1A*) y pancreática (*AMY2A*) se asocian con la alta actividad de amilasa salival (*AMY1*) y pancreática (*AMY2*) en suero y un menor riesgo de obesidad en población adulta y escolar de Europa, Asia y México.^{7,8,9,10}

Si se considera el alto consumo de almidón en la dieta y la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población escolar y adulta de México,^{2,11} resulta relevante describir la asociación entre el NC de los genes *AMY1A* y *AMY2A*, la actividad enzimática *AMY1* y *AMY2*, y la obesidad en la población infantil. Esta revisión ofrece una síntesis de los estudios que analizan el NC de los genes de amilasa, la evidencia de asociación con obesidad y las perspectivas para conseguir una mejor comprensión de su papel en el desarrollo de obesidad infantil en México.

Abordaje genético de la obesidad

El abordaje para identificar genes asociados con obe-

sidad depende de la forma de la obesidad y el diseño de su estudio. Por ejemplo, el análisis de formas monogénicas de obesidad se realiza en pacientes con obesidad severa, junto con sus familiares afectados y no afectados en un diseño centrado en la búsqueda de posibles mutaciones causales en genes funcionales. Por otro lado, el estudio de las formas comunes de obesidad (obesidad poligénica) se desarrolla en población a gran escala y se busca la asociación de polimorfismos genéticos con la obesidad en diseños de casos y controles, o con marcadores continuos, como el IMC en diseños transversales.

En las últimas décadas el avance tecnológico de genotipado y secuenciación de alto rendimiento, por medio del estudio de SNVs en genes candidatos y estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) ha permitido la identificación de más de 1100 *loci* independientes asociados con obesidad o IMC en diferentes grupos étnicos.¹² Sin embargo, a la fecha, solo las variantes en seis genes han mostrado asociación con obesidad reproducible en diferentes ancestrías (*ADRB3*, *BDNF*, *CNR1*, *MC4R*, *PCSK1* y *PPARG*).¹²

La variación en el número de copias (CNVs, por sus siglas en inglés) en el genoma son descritas como variaciones de más 1 kb y dan como resultado un cambio en la dosis/cantidad de copias de un gen en particular y representan al menos el 1% de la variabilidad genética humana.¹³ La CNV comprende deleciones, duplicaciones, inserciones y translocaciones que han sido asociadas a enfermedades de origen poligénico, como el autismo, epilepsia, esquizofrenia, síndrome metabólico, DT2 y obesidad. Mientras que las SNV representan del 30 al 40% de la heredabilidad para el IMC en niños y adultos, las CNV podrían explicar parte de la heredabilidad faltante de la obesidad.^{5,6} Aunque las CNV que comúnmente se han estudiado por su asociación con obesidad son las regiones cerca del locus *NEGR1* y los cromosomas 10q11.22, 11q11 y 10q26.^{3,14,15,16} el gen *AMY1A* ha llamado la atención en los últimos años debido a que el aumento del NC del gen se ha encontrado en asociación con obesidad en escolares y adultos de diferentes grupos étnicos.⁷

Perspectiva evolutiva de la genética y actividad enzimática de amilasa salival

La importancia de la actividad enzimática de amilasa en la digestión del almidón se definió cuando se evidenció que diferentes especies de omnívoros y herbívoros que consumen semillas, raíces y tubérculos (alimentos con alto contenido de almidón) como fuente principal de energía, presentan una mayor actividad de amilasa salival.¹⁷ Por otro lado, nuestro pariente vivo más cercano, el chimpancé,

presenta solo 2 copias de *AMY1A* en su genoma, mientras en el genoma del hombre moderno pueden encontrarse de 2 a 24 copias.^{18,19} La diferencia del NC de *AMY1A* de los chimpancés y el humano moderno puede explicarse debido a que los chimpancés basan su dieta principalmente en la ingesta de frutas, mientras que los humanos en alimentos ricos en almidón.¹⁸ En este sentido, es posible pensar que el desarrollo de la agricultura y las dietas ricas en almidón en las culturas ancestrales haya ejercido una selección direccional hacia el incremento del NC de *AMY1A* de las poblaciones modernas. Por ejemplo, en población de Asia del este y México, donde se ha reportado que más del 70% y entre 40-50% del total de calorías ingeridas por día derivan de alimentos ricos en almidón,²⁰ se han reportado hasta 24 y 19 copias de *AMY1A*, respectivamente.^{8,19} En individuos de Francia y Reino Unido, donde menos del 30% del total de calorías ingeridas por día son derivadas de alimentos ricos en almidón,²⁰ solo se reportan hasta 13 copias de *AMY1A*.⁷ Por otro lado, los genes de amilasa pancreática (*AMY2A* y *AMY2B*) no han sufrido una duplicación tan extensa como la de *AMY1A*; el NC de *AMY2A* varía entre 0-4, mientras que el de *AMY2B* varía entre 2-6.^{21,22}

Almidón en la dieta tradicional mexicana

Los estudios moleculares y genéticos indican que la domesticación del maíz tuvo lugar en el suroeste de México.²³ Estudios que combinan técnicas moleculares en paleoecología y arqueología han documentado que el cultivo del maíz se dio desde la costa del Golfo de México en San Andrés, Tabasco, hace más de 7000 años.²³ De este punto de cultivo, la domesticación del maíz se generalizó hacia Centro y Suramérica en el octavo milenio.²³

Como resultado de la domesticación del maíz, la población mexicana tiene una dieta con alto contenido de almidón (maíz, trigo y diferentes variedades de frijol común).¹¹ Se ha estimado que el contenido de almidón disponible en la tortilla de maíz es de 63-73% con un consumo promedio diario de 325 g por persona, lo que representa el 70% de las calorías y la mitad de las proteínas.²⁴ Por lo anterior, fue primordial conocer cómo las CNV de los genes *AMY1A* y *AMY2A*, así como la actividad enzimática de *AMY1* y *AMY2* podrían contribuir o no al desarrollo de obesidad infantil en México.

Asociación del número de copias de *AMY1A* con obesidad

En 2014, Falchi *et al.* demostraron por primera vez que el bajo NC del gen *AMY1A* y la baja actividad enzimática de

amilasa sérica se asocian con mayor riesgo de obesidad en adultos de Europa y Asia oriental.⁷ Sin embargo, estos resultados fueron controversiales debido a la baja precisión de la determinación del NC de un gen con alta variación, como *AMY1A*, por PCR en tiempo real convencional.¹⁹ De manera que empleando PCR digital, que ofrece mayor precisión en la cuantificación del NC de genes con alta variación, describimos por primera vez la asociación entre el NC de *AMY1A* y la obesidad infantil en México.²⁵

En el 2015, con Mejía-Benitez *et al.*, en un estudio de casos y controles de obesidad pareado por edad, analizamos 597 niños de Ciudad de México, Guanajuato, Querétaro, San Luis Potosí y Tijuana, identificamos un marcado efecto del incremento del NC de *AMY1A* en la reducción del riesgo de obesidad infantil. Se estimó una reducción de riesgo de obesidad del 16% por cada copia de *AMY1A* (razón de momios [RM] 0.84, intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0.78-0.91, $p = 4.25 \times 10^{-6}$).²⁵ Posteriormente, León-Mimila *et al.* reportaron en 2018 una asociación significativa entre el bajo NC de *AMY1A* (determinadas por PCR digital) y un mayor riesgo de obesidad en 921 niños (RM 1.53, IC 95% 1.03-2.27, $p = 0.03$) y 920 adultos (RM 1.53, IC 95% 1.012-3.1, $p = 0.04$) de la Ciudad de México.⁸

Aunque la asociación entre el NC de *AMY1A* y obesidad también se replicó en población infantil de Europa y Asia, Francia, Finlandia, Italia y Estados Unidos,^{8,9,26,27} la evidencia de asociación en México se limitaba a solo 5 estados de la República. Por esta razón, en el 2020 decidimos analizar el NC de *AMY1A* en una nueva cohorte de niños de 15 estados de la República.²⁸ Este fue un estudio transversal de casos y controles de obesidad en el que se incluyeron 1582 niños de 6 a 12 años (904 con peso normal y 678 con obesidad) de Ciudad de México, Baja California Sur, Campeche, Estado de México, Guanajuato, Hidalgo, Michoacán, Nayarit, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Sinaloa, Sonora y Tamaulipas.²⁸ En ese análisis se estimó que el aumento de cada copia de *AMY1A* disminuía 5.2% el riesgo de obesidad (RM 0.94, IC 95% 0.91-0.98, $p = 6.0 \times 10^{-3}$).²⁸

Para confirmar la asociación del NC de *AMY1A* con la obesidad infantil en México, realizamos un metaanálisis utilizando el NC de *AMY1A* de 3100 niños de 3 cohortes independientes sin superposición entre estudios. Se incluyeron los datos de 597 niños de cinco estados de México publicados por Mejía-Benitez *et al.* (2015) y los 921 niños de la Ciudad de México publicados por León-Mimila *et al.* (2018).^{8,25} También incluimos el NC de *AMY1A* de 1582 niños de 15 estados de México publicados por nuestro grupo en 2020.²⁸ En las 3 cohortes de estudio, la categorización de niños con peso normal y obesidad se hizo con los criterios del CDC 2000.²⁹ La asociación de las copias de *AMY1A* (como variable continua) con obesidad infantil se probó con

un modelo de regresión logística ajustado por edad, sexo y estado de México. Con este metaanálisis se confirmó que el aumento de las copias de *AMY1A* se asocia con un menor riesgo de obesidad infantil en México (RM 0.93, IC 95%= 0.91-0.96, $p = 2.0 \times 10^{-6}$).²⁸

Asociación del NC del gen de amilasa con la actividad de sus enzimas

En el 2020 analizamos 451 niños mexicanos para conocer la asociación del NC de *AMY1A* y *AMY2A* con la actividad enzimática de amilasa salival y pancreática, respectivamente.²⁸ En lo que respecta a la distribución del NC, se reportó que *AMY1A* oscilaba entre 2 y 17 copias, mientras que el NC de *AMY2A* osciló entre 2 y 4 (figura 1). En el caso de *AMY1A*, el 61% de los niños presentó un número de copias par y fue de 6 copias el NC más frecuente (18.5%). Para *AMY2A*, el 82% de los niños mostró 2 o un múltiplo de 2 copias y fue de 2 copias el NC más frecuente (81.4%).

Con este estudio se describió por primera vez que el aumento del NC de *AMY1A* y *AMY2A* incrementa la actividad enzimática de amilasa salival (*AMY1*) y pancreática (*AMY2*) en niños mexicanos con peso normal (*AMY1*: $\beta = 4.19 \pm 0.32$, $p = 6.1 \times 10^{-19}$; *AMY2*: $\beta = 3.49 \pm 0.97$, $p = 4.04 \times 10^{-4}$; figura 2A, 2C) y con obesidad (*AMY1*: $\beta = 4.44 \pm 0.329$, $p = 3.8 \times 10^{-20}$; *AMY2*: $\beta = 6.74 \pm 1.02$, $p = 6.0 \times 10^{-10}$; figura 2B, 2D).²⁸

Nuestros resultados concuerdan con reportes de estudios previos en adultos europeos.^{7,9} Falchi *et al.* (2014)⁷ y Bonnefond *et al.* (2017)⁹ demostraron que el NC de *AMY1A* y *AMY2A* correlaciona positivamente con la actividad enzimática de la amilasa salival y pancreática en adultos franceses.

Asociación de actividad enzimática de amilasa con obesidad infantil

En el 2020 también reportamos una asociación entre el aumento de la actividad enzimática de *AMY1* y *AMY2* y la disminución de riesgo de obesidad (*AMY1*: RM 0.98, IC 95% 0.97-0.99, $p = 4.4 \times 10^{-5}$; *AMY2*: RM 0.96, IC 95% 0.93-0.98, $p = 0.001$).²⁸ En este análisis se reportó una asociación de la alta actividad de ambas enzimas (*AMY1* y *AMY2*) con una disminución de 9.9% del riesgo de obesidad (RM 0.90, IC 95% 0.85-0.94, $p = 5.5 \times 10^{-5}$).²⁸ Estos resultados fueron consistentes con lo reportado en 2017 por Bonnefond *et al.*, quienes describieron una asociación significativa entre el aumento de la actividad enzimática de *AMY1*, *AMY2* y la disminución del IMC en la población francesa.⁹

Efecto de la interacción de amilasa e ingesta de almidón sobre la obesidad infantil

En 2017 Rukh *et al.* evidenciaron que la ingesta de almidón en la dieta modifica la relación entre el NC de *AMY1A* y el IMC en adultos suecos.³⁰ Sin embargo, al 2020 no existía ningún estudio que describiera el efecto de la interacción entre la actividad enzimática de *AMY1*, *AMY2* y la ingesta de almidón, sobre la frecuencia de obesidad infantil. Por lo anterior, en 318 niños (198 de peso normal y 120 con obesidad) de la Ciudad de México, evaluamos la asociación de la combinación de categorías de actividad enzimática de *AMY1* y *AMY2* (baja-baja, media-media y alta-alta) con la frecuencia de obesidad en cada una de las categorías de ingesta de almidón (baja, media y alta). Nuestros resultados evidenciaron por primera vez en población mexicana que la combinación de alta-alta actividad enzimática de *AMY1* y *AMY2* se asocia significativamente con la disminución de

Figura 1 Distribución del número de copias de *AMY1A* y *AMY2A* en niños mexicanos con peso normal y con obesidad²⁸

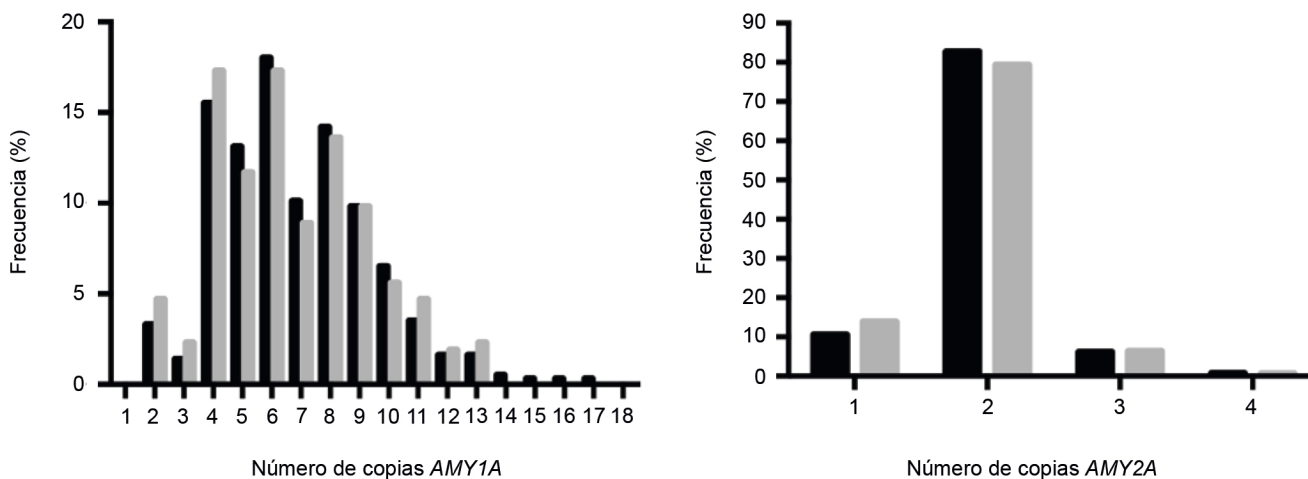
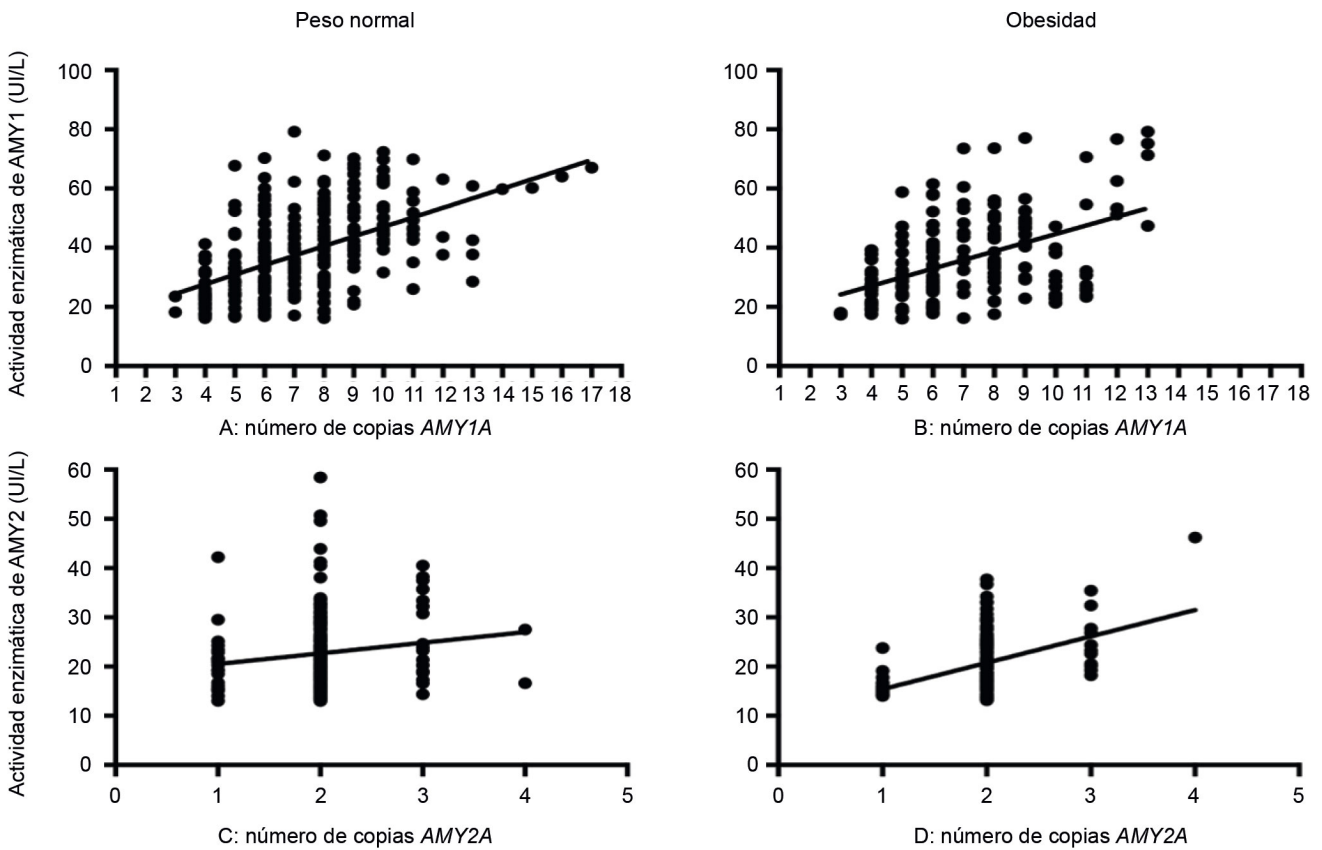


Figura 2 Asociación del número de copias de *AMY1A* y *AMY2A* con la actividad enzimática de amilasa salival (A, B) y pancreática (C, D) en niños con peso normal y con obesidad²⁸



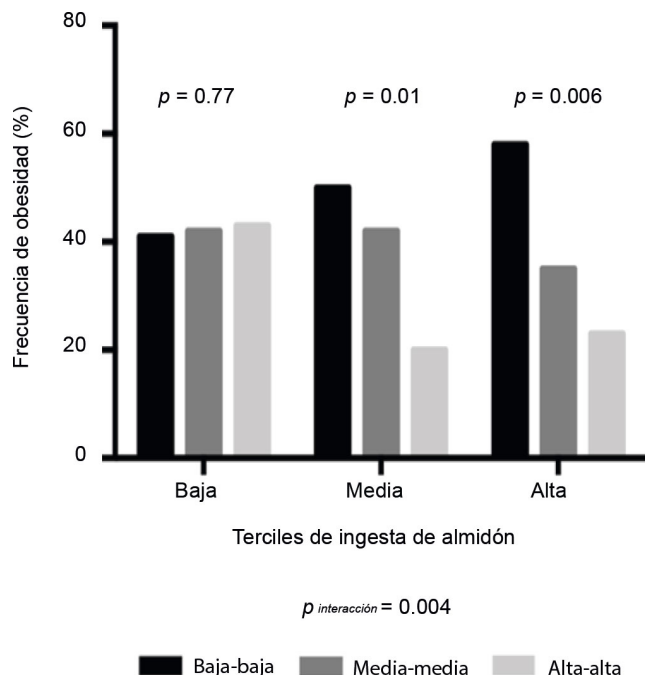
la frecuencia de obesidad en niños con ingesta de almidón media ($p = 0.012$) y alta ($p = 0.006$) (figura 3).²⁸

Conclusiones

Las evidencias de asociación entre amilasas y obesidad infantil reportadas por nuestro grupo contribuyen al mejor entendimiento de uno de los mecanismos biológicos que predisponen genéticamente a la obesidad en niños mexicanos. Los resultados muestran que la baja actividad enzimática de *AMY1* y *AMY2*, determinada por un bajo NC de *AMY1A* y *AMY2A*, se asocia con un mayor riesgo de obesidad en niños con media o alta ingesta de almidón. En este sentido, es factible postular que, “la baja actividad de las amilasas podría contribuir al desarrollo de la obesidad” y afectar la estructura y diversidad de la microbiota intestinal. Es posible que la deficiente digestión del almidón, que representa la baja actividad de amilasas, resulte en un aprovisionamiento significativo de oligosacáridos a la microbiota intestinal y un mayor aprovechamiento de energía y ganancia de grasa corporal para el huésped.

El aumento del NC de *AMY1A* se ha observado en

Figura 3 Asociación de diferentes combinaciones de actividad enzimática de amilasa salival y pancreática con el riesgo de obesidad en diferentes categorías de consumo de almidón



asociación con el incremento de la abundancia relativa de *Prevotella*, un género bacteriano que es considerado metabólicamente favorable debido a que cuenta con enzimas involucradas en la fermentación de polisacáridos complejos.⁸ Sin embargo, hasta la fecha no se ha reportado si la actividad enzimática de amilasa se asocia con la microbiota intestinal. Conocer si la actividad enzimática de las amilasas modifica la diversidad y abundancia relativa de bacterias fermentadoras de oligosacáridos y productoras de ácidos grasos de cadena corta (SCFA, por sus siglas en inglés: acetato, propionato y butirato) o aminoácidos de cadena ramificada (BCAA, por sus siglas en inglés: leucina, isoleucina y valina) en intestino delgado, daría pauta a proponer un mecanismo relacionado con la inflamación crónica intestinal y del tejido adiposo, el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina, la disminución de oxidación de lípidos y la ganancia de grasa corporal.³ La integración de todos estos datos sería esencial para respaldar la propuesta de amilasa como potencial biomarcador para futuras intervenciones nutri-

nómicas basadas en recomendaciones dietéticas adaptadas a perfiles genéticos específicos para población mexicana.

Agradecimientos

El presente trabajo fue apoyado por el Instituto Mexicano del Seguro Social bajo el programa de Temas Prioritarios en Salud 2017 (FIS/IMSS/PROT/PRI0/17/062). Miguel Alexander Vázquez-Moreno es apoyado por el programa de Estancias Posdoctorales por México para la Formación y Consolidación de las y los Investigadores por México en la Modalidad de Estancia Posdoctoral de Incidencia en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention. Paris: OECD Health Policy Studies; 2019.
2. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020.
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
4. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(12):943-86.
5. Yang J, Bakshi A, Zhu Z, Hemani G, Vinkhuyzen AA, Lee SH, et al. Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index. *Nat Genet*. 2015;47(10):1114-20.
6. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009;461(7265):747-53.
7. Falchi M, El-Sayed Moustafa JS, Takousis P, Pesce F, Bonfond A, Andersson-Assarsson JC, et al. Low copy number of the salivary amylase gene predisposes to obesity. *Nat Genet*. 2014;46(5):492-7.
8. León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, López-Contreras BE, Morán-Ramos S, Macías-Kauffer LR, Acuña-Alonzo V, et al. Low Salivary Amylase Gene (AMY1) Copy Number Is Associated with Obesity and Gut *Prevotella* Abundance in Mexican Children and Adults. *Nutrients*. 2018;10(11).
9. Bonfond A, Yengo L, Dechaume A, Canouil M, Castelain M, Roger E, et al. Relationship between salivary/pancreatic amylase and body mass index: a systems biology approach. *BMC Med*. 2017;15(1):37.
10. Venkatapurna CMK, Ayine P, Parra EP, Koenigs T, Phillips M, Babu JR, et al. Association of Salivary Amylase (AMY1) Gene Copy Number with Obesity in Alabama Elementary School Children. *Nutrients*. 2019;11(6).
11. Sáyago-Ayerdi S, Tovar J, Zamora-Gasga V, Bello-Pérez L. Starch digestibility and predicted glycaemic index (pGI) in starchy foods consumed in Mexico. *Starch*. 2014;66:91-101.
12. Loos RJJ, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2):120-33.
13. D'Angelo CS, Koifmann CP. Copy number variants in obesity-related syndromes: review and perspectives on novel molecular approaches. *J Obes*. 2012;2012:845480.
14. Zhang D, Li Z, Wang H, Yang M, Liang L, Fu J, et al. Interactions between obesity-related copy number variants and dietary behaviors in childhood obesity. *Nutrients*. 2015;7(4):3054-66.
15. Jarick I, Vogel CI, Scherag S, Schäfer H, Hebebrand J, Hinney A, et al. Novel common copy number variation for early onset extreme obesity on chromosome 11q11 identified by a genome-wide analysis. *Hum Mol Genet*. 2011;20(4):840-52.
16. Yang TL, Guo Y, Shen H, Li J, Glessner JT, Qiu C, et al. Copy number variation on chromosome 10q26.3 for obesity identified by a genome-wide study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):E191-5.
17. Peyrot des Gachons C, Breslin PA. Salivary Amylase: Digestion and Metabolic Syndrome. *Curr Diab Rep*. 2016;16(10):102.
18. Perry GH, Dominy NJ, Claw KG, Lee AS, Fiegler H, Redon R, et al. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet*. 2007;39(10):1256-60.
19. Yong RY, Mustaffa SB, Wasan PS, Sheng L, Marshall CR, Scherer SW, et al. Complex Copy Number Variation of AMY1 does not Associate with Obesity in two East Asian Cohorts. *Hum Mutat*. 2016;37(7):669-78.
20. Grigg D. The Starchy Staples in World Food Consumption. *Annals of the Association of American Geographers*. 1996;86(3):412-31.

21. Carpenter D, Dhar S, Mitchell LM, Fu B, Tyson J, Shwan NA, et al. Obesity, starch digestion and amylase: association between copy number variants at human salivary (AMY1) and pancreatic (AMY2) amylase genes. *Hum Mol Genet.* 2015;24(12):3472-80.
22. Usher CL, Handsaker RE, Esko T, Tuke MA, Weedon MN, Hastie AR, et al. Structural forms of the human amylase locus and their relationships to SNPs, haplotypes and obesity. *Nat Genet.* 2015;47(8):921-5.
23. Pohl ME, Piperno DR, Pope KO, Jones JG. Microfossil evidence for pre-Columbian maize dispersals in the neotropics from San Andres, Tabasco, Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(16):6870-5.
24. Tovar J, Sáyago-Ayerdi S, Peñalver C, Paredes-López O, Bello-Pérez LA. In vitro starch hydrolysis index and predicted glycemic index of corn tortilla, black beans (*Phaseolus vulgaris* L.), and Mexican "taco". *Cereal Chem.* 2003;80(5):533-5.
25. Mejía-Benítez MA, Bonnefond A, Yengo L, Huyvaert M, Dechaume A, Peralta-Romero J, et al. Beneficial effect of a high number of copies of salivary amylase AMY1 gene on obesity risk in Mexican children. *Diabetologia.* 2015;58(2):290-4.
26. Viljakainen H, Andersson-Assarsson JC, Armenio M, Pekkinen M, Pettersson M, Valta H, et al. Low Copy Number of the AMY1 Locus Is Associated with Early-Onset Female Obesity in Finland. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131883.
27. Marcovecchio ML, Florio R, Verginelli F, De Lellis L, Capelli C, Verzilli D, et al. Low AMY1 Gene Copy Number Is Associated with Increased Body Mass Index in Prepubertal Boys. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154961.
28. Vázquez-Moreno M, Mejía-Benítez A, Sharma T, Peralta-Romero J, Locia-Morales D, Klünder-Klünder M; National Obesity Network Mexico; et al. Association of AMY1A/AMY2A copy numbers and AMY1/AMY2 serum enzymatic activity with obesity in Mexican children. *Pediatr Obes.* 2020:e12641.
29. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11.* 2002(246):1-190.
30. Rukh G, Ericson U, Andersson-Assarsson J, Orho-Melander M, Sonestedt E. Dietary starch intake modifies the relation between copy number variation in the salivary amylase gene and BMI. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(1):256-62.