



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA



TESIS DOCTORAL

Análisis de genes de predisposición al exceso de peso, su relación con indicadores antropométricos y el contexto socio-alimentario en población infanto-juvenil de San Salvador de Jujuy

Lic. Lautaro Daniel Andrade



Directoras:
Dra. Graciela Bailliet
Dra. Emma Laura Alfaro Gómez

La Plata
2025



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA



Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Ciencias Naturales y Museo

TESIS DOCTORAL

Análisis de genes de predisposición al exceso de peso, su relación con indicadores antropométricos y el contexto socio-alimentario en población infanto-juvenil de San Salvador de Jujuy

Tesis para optar por el Título de Doctor en Ciencias Naturales



Autor:

Lic. Lautaro Daniel Andrade

Directoras:

Dra. Graciela Bailliet

Dra. Emma Laura Alfaro Gómez

La Plata, Argentina
2025

Análisis de genes de predisposición al exceso de peso, su relación con indicadores antropométricos y el contexto socio-alimentario en población infanto-juvenil de San Salvador de Jujuy

Tesis para optar por el Título de Doctor en Ciencias Naturales

Tesista

Lic. Lautaro Daniel Andrade

Firma

Directoras

Dra. Emma Laura Alfaro Gómez

Firma

Dra. Graciela Bailliet

Firma

Tribunal examinador

Dra. María Florencia Cesani Rossi

Firma

Dra. Delia Beatriz Lomaglio

Firma

Dra. Gisel Padula

Firma

Calificación:

Fecha:

La naturaleza de nuestro ser no es tanto consecuencia de la herencia como de las circunstancias que moldean nuestros hábitos y sustentan nuestra existencia.

Marcus Tullius Cicero

DEDICATORIA

*A mis abuelos,
presentes aquí y en la eternidad,
quienes sembraron una semilla que pudo florecer dos veces*

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es el resultado del esfuerzo colectivo, la dedicación y el compromiso de muchas personas que, desde distintos espacios, brindaron generosamente su tiempo, conocimientos y afecto para hacer posible cada etapa de este recorrido. Pensar, construir y ejecutar este trabajo ha sido un desafío personal y profesional cuya consecución no habría sido posible sin este invaluable apoyo de quienes confiaron en mí y en este proyecto. Aunque sé que las palabras no serán suficientes, quiero expresarles mi más profunda gratitud:

A mis directoras de tesis, Emma Laura Alfaro Gómez y Graciela Bailliet, gracias por brindarme la oportunidad de aprender, crecer y desarrollarme como investigador. Gracias por escuchar cada una de mis ideas y considerarlas valiosas. Gracias por ser un modelo de investigador al que aspiro alcanzar. Gracias por el espacio que me ofrecieron, tanto en Jujuy como en La Plata, donde siempre me recibieron con buena predisposición, afecto y una enorme generosidad académica y humana. Gracias por creer y confiar en mí.

A Mariela Cuello, por estar siempre presente, instruyéndome y acompañándome en las tareas de laboratorio. Tu paciencia y dedicación hicieron que mis aventuras en la biología molecular fueran cada día más amenas y enriquecedoras.

A Camila Sala, quien me brindó su tiempo de forma completamente desinteresada, acompañándome durante horas en el laboratorio incluso los fines de semana. Me mostraste una solidaridad académica y personal que valoro profundamente. Sin tu ayuda, este trabajo no habría sido posible. Esta tesis es por los dos.

A José Edgardo Dipierri, por estar siempre presente, alentándome a seguir, impulsándome a ir un paso más allá y recordándome que en la ciencia nunca se ha leído lo suficiente. Tu huella en mi formación es profunda y valiosa, y espero, algún día, poder transmitir a otros ese mismo entusiasmo y dedicación cuando me toque ocupar tu lugar.

A Haydee, Eli y Daniela, quienes nos recibieron con enorme calidez en la Unidad de Genética Médica. Gracias por hacer todo lo posible para que nos sintiéramos cómodos durante los días de muestreo, por estar siempre atentas a cada detalle y pendientes de cualquier cosa que pudiéramos necesitar. Les agradezco profundamente acompañarnos en este proyecto.

A Marcelo Figueroa, por formar parte activa de mi aprendizaje en estadística y en el manejo de R. Gracias por brindarme un espacio donde compartir, preguntar, equivocarme, aprender. Gracias por estar siempre predispuesto a ofrecer tu tiempo y tus conocimientos para ayudarme a resolver cada inquietud.

A Noelia Vilca, quien estuvo presente a lo largo de todo este proceso, colaborando de forma incansable y desinteresada, contagiándome cada día con su alegría, entusiasmo y ganas de trabajar. Te transformaste en una de las personas más importantes para mí, me acompañaste en los momentos difíciles y celebraste conmigo cada pequeño logro. Gracias por tu calidez, tu generosidad y por compartir conmigo este camino que, sin duda, fue mucho mejor por tenerte cerca.

Al CONICET por otorgarme la beca que hizo posible este recorrido. Gracias a ese respaldo, pude formarme, crecer profesionalmente y concretar lo que hace seis años comenzó como un sueño. Este trabajo es también el resultado del compromiso de esta institución con la investigación científica y con quienes, como yo, apostamos por un futuro de ciencia.

Al INBIAL, que me brindó un espacio físico donde trabajar y poder desempeñarme como becario investigador. Gracias por abrirme las puertas y ofrecerme un lugar en el que pude crecer profesional y personalmente, rodeado de personas comprometidas con la ciencia y la formación de nuevos investigadores.

Al IMBICE, que me recibió durante dos meses para poder desarrollar el trabajo de laboratorio y me hizo sentir parte íntegra del instituto. Agradezco profundamente la buena predisposición, el apoyo técnico y humano proporcionado en todo momento, que resultaron fundamentales para el desarrollo de esta etapa de mi formación.

A mis amigos del INBIAL (Jorgito, Noe, Dani, Majo, Gabi, Fer, Esteli y Lucas) por su compañerismo incondicional, por hacerme sentir siempre incluido y bien recibido. Gracias por estar ahí para ayudarme en todo momento, tanto en lo académico como en lo personal. Por todas las comidas compartidas, las risas, las charlas y esas juntadas que hicieron que mi paso por el instituto se convierta en un trayecto inolvidable. Su amistad es un tesoro que guardaré siempre con mucho cariño.

A mi mamá, Cecilia, y a mi papá, Daniel, por acompañarme contra viento y marea en cada paso de este camino. Gracias por impulsar mis sueños, por creer en mí incluso cuando yo dudaba, y por recordarme siempre que puedo dar más, que siempre hay una mejor versión de mí esperando ser descubierta.

A mis hermanas, Malén y Aymé, quienes estuvieron siempre a mi lado, bancándome y apoyándome en todo lo que pudieron. Gracias por la paciencia infinita, sobre todo cuando estaba temático y no podía hablar de otra cosa que no fuera este trabajo. Agradezco especialmente a Aymé por ayudarme con la carga y control de los datos; sin tu dedicación, todo este proceso habría sido mucho más difícil.

A mis amigos Sara, Marcelo, Dani, Lucho, Facu y Sol: gracias por estar siempre presentes, por escucharme, por apoyarme incondicionalmente y por todas las juntadas y risas compartidas. Ustedes son mi sostén y el mayor regalo que he recibido a lo largo de todos estos años.

A Jorgito, mi compañero de vida, me impulsaste para emprender este camino y siempre me mostraste el lado positivo de las cosas cuando me sentía desanimado. Tu alegría y don de gentes fue una constante en todo este proceso que transitamos juntos. Tenerte cerca es como llevar mi propio sol.

Lautaro

ÍNDICE

<i>LISTA DE ABREVIATURAS</i>	16
<i>RESUMEN</i>	18
<i>ABSTRACT</i>	21
<i>INTRODUCCIÓN</i>	24
<i>CAPÍTULO I</i>	
<i>Salud y Malnutrición</i>	
Enfermedades crónicas: redefiniendo el concepto de salud	26
La obesidad, una enfermedad crónica.....	29
El exceso de peso como unidad analítica final	31
<i>CAPÍTULO II</i>	
<i>Determinantes y Consecuencias de la Obesidad</i>	
Determinantes biológicas de la obesidad.....	34
Alimentación	35
Genética.....	37
Consecuencias biológicas de la obesidad.....	38
Síndrome metabólico	38
Diabetes tipo II.....	40
Riesgo cardiovascular	41
Determinantes y consecuencias sociales de la obesidad.....	43
Transición alimentaria y cambios en hábitos alimentarios	44
Actividad física y era informática	46
Aspectos psicológicos de la obesidad.....	48
Abordaje integral de la obesidad.....	50
<i>CAPÍTULO III</i>	

Abordajes Antropométricos y Alimentarios en la Evaluación

Nutricional

Métodos tradicionales	53
IMC, percentilos y puntajes z.....	54
Índice Cintura-Talla, Cintura-Cadera e indicadores accesorios	58
Métodos alternativos.....	60
Somatotipo.....	60
Composición corporal por antropometría	61
Bioimpedancia.....	63
Evaluación alimentaria	65
Recordatorio de 24 horas	67
Diversidad alimentaria	68
Frecuencia de Consumo.....	69

CAPÍTULO IV

Genes de Predisposición a la Obesidad

Bases fisiológicas de la obesidad	72
Control neuroendocrino del apetito y la saciedad.....	72
Regulación neuroendocrina de la saciedad a corto plazo	73
Regulación neuroendocrina de la saciedad a largo plazo	74
Genes involucrados en la regulación de la ingesta energética.....	75
FTO, gen asociado a la obesidad y adiposidad	75
MC4R, receptor 4 de melanocortina	77
AgRP, proteína relacionada al Agoutí.....	78
Genes relacionados al control hormonal del apetito.....	79
GHRL, ghrelina	79
GLP1R, receptor de péptido similar al glucagón tipo 1	81
Genes relacionados al metabolismo y almacenamiento energético	82
TMEM18, proteína transmembrana 18.....	82

GNPDA2, glucosamina-6-fosfato desaminasa 2	83
CPE, carboxipeptidasa E.....	84
Genes relacionados a la sensibilidad a la insulina.....	85
SOCS3, supresor de la señalización de citoquinas 3.....	85
Genes relacionados al desarrollo neuronal.....	87
NEGR1, regulador de crecimiento neuronal 1	87

CAPÍTULO V

Epidemiología de la Obesidad

La obesidad en el mundo	90
Situación latinoamericana y argentina	91
Estado de la obesidad en el Noroeste Argentino y Jujuy.....	94

OBJETIVOS..... 98

MATERIALES Y MÉTODOS 90

Muestra y tamaño muestral	100
Criterios de inclusión y exclusión	101
Relevamiento antropométrico	101
Relevamiento de la composición corporal por bioimpedancia.....	103
Obtención de muestras biológicas.....	103
Extracción de ADN.....	104
Amplificación de ADN genómico	105
Diagnóstico molecular de las variantes.....	108
Genotipado	108
Relevamiento de datos alimentarios.....	110
Recordatorio de 24 horas	110
Frecuencia de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados.....	110
Relevamiento de datos socioeconómicos	111
Análisis antropométrico	112

Análisis genético	114
Análisis de datos alimentarios.....	116
Recordatorio de 24 horas	116
Frecuencia de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados.....	117
Análisis socioeconómico familiar	117
Análisis asociativo	118
Aspectos éticos	119
RESULTADOS.....	100
Caracterización de la muestra.....	122
Análisis antropométrico y de composición corporal.....	125
Muestra infanto-juvenil	125
Características antropométricas	125
Estado nutricional.....	128
Composición corporal.....	132
Muestra adulta	135
Características antropométricas	135
Estado nutricional.....	136
Composición corporal.....	138
Análisis genético	141
Genes involucrados en la regulación de la ingesta energética (FTO-AgRP).....	142
Genes relacionados al control hormonal del apetito (GHRL- GLP1R)	144
Genes relacionados al metabolismo y almacenamiento energético (TMEM18-CPE)	146
Genes relacionados a la sensibilidad a la insulina (SOCS3).....	148
Genes relacionados al desarrollo neuronal (NEGR1).....	149

Gen causa monogénica de obesidad (MC4R)	150
Análisis alimentario.....	151
Diversidad alimentaria	151
Frecuencia de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados.....	153
Panificación y cereales de desayuno.....	153
Productos lácteos	154
Productos de copetín y dulces	155
Productos cárnicos para cocinar.....	156
Comidas preparadas fuera del hogar	157
Bebidas	158
Patrón de consumo de PUP.....	159
Análisis socioeconómico.....	160
Contextualización Socioalimentaria	165
Análisis asociativo	167
Influencia Gen/Genotipo sobre la antropometría y composición corporal	167
Influencia de la diversidad alimentaria sobre la antropometría y composición corporal.....	169
Influencia del consumo de alimentos procesados y ultraprocesados sobre la antropometría y composición corporal	170
DISCUSIÓN	122
Antropometría y estado nutricional	174
Composición Corporal.....	178
Contextualización alimentaria y socioeconómica.....	180
Diversidad alimentaria	180
Consumo de Alimentos Procesados y Ultraprocesados	184
Alimentación y obesidad	188

Predisposición genética a la obesidad	193
Consideraciones finales	198
CONCLUSIONES	201
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	206
ANEXOS	202
Anexo 1. Dictamen de aprobación del Comité Provincial de Ética.	258
Anexo 2. Hoja Informativa del Proyecto.	260
Anexo 3. Consentimiento Informado A.	262
Anexo 4. Consentimiento Informado B.....	263
Anexo 5. Planilla Básica de Recolección de Datos.	264
Anexo 6. Grupos de alimentos para cálculo de la diversidad alimentaria.	266
Anexo 7. Encuesta de Frecuencia de consumo de alimentos ultraprocesados.....	267
Anexo 8. Guía visual de alimentos procesados y ultraprocesados.....	268
Anexo 9. Encuesta Socioeconómica.	269
Anexo 10. Puntajes para la evaluación de la encuesta socioeconómica.	270
Anexo 11. Estructura de los resultados de Haplin	271
Anexo 12. Riesgos relativos para dosis haplotípicas de FTO- AgRP.....	272
Anexo 13. Riesgos relativos para dosis haplotípicas de GHRL- GLP1R.....	272
Anexo 14. Riesgos relativos para dosis haplotípicas de TMEM18-CPE.....	273
Anexo 15. Riesgos relativos para dosis haplotípicas de SOCS3.	273

Anexo 16. Riesgos relativos para dosis haplotípicas de NEGR1.....	274
Anexo 17. Riesgos relativos para dosis haplotípicas de MC4R.	274
Anexo 18. Coeficientes de regresión para modelos asociativos	
GAMLSS.....	275
Anexo 19. Coeficientes de regresión para modelos asociativos	
GAMLSS.....	275

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: PUNTOS DE CORTE PARA LA CATEGORIZACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL POR IMC SEGÚN OMS.	57
TABLA 2: ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS ALTERNATIVOS.....	60
TABLA 3: ECUACIONES ANTROPOMÉTRICAS PARA EL CÁLCULO DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL.	63
TABLA 4: VARIANTES GENÉTICAS DE PREDISPOSICIÓN A LA OBESIDAD ANALIZADOS.	106
TABLA 5: SECUENCIAS DE PRIMERS PARA CADA MARCADOR DE PREDISPOSICIÓN A OBESIDAD ANALIZADOS.	107
TABLA 6: FÓRMULAS UTILIZADAS PARA EL CÁLCULO DE ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS.	112
TABLA 7: PUNTOS DE CORTE ESPECÍFICOS PARA LA CATEGORIZACIÓN DE ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS.....	113
TABLA 8: RANGOS DE PUNTAJE PARA CADA CATEGORÍA DE NIVEL SOCIOECONÓMICO.	117
TABLA 9: DISTRIBUCIÓN DE LOS PADRES SEGÚN LUGAR DE NACIMIENTO.	124
TABLA 10: VALORES MEDIOS Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR PARA LAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS BÁSICAS DE LA MUESTRA INFANTO-JUVENIL GENERAL Y POR SEXO.	126
TABLA 11: VALORES MEDIOS Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR PARA LOS ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS EN LA MUESTRA INFANTO-JUVENIL GENERAL Y POR SEXO.	127
TABLA 12: DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA INFANTO-JUVENIL SEGÚN ESTADO NUTRICIONAL (IMC) POR SEXO.	128
TABLA 13: DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA INFANTO-JUVENIL SEGÚN EXCESO DE ADIPOSIDAD (ICT) POR SEXO.	129
TABLA 14: DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA INFANTO-JUVENIL SEGÚN VALOR DE ICC POR SEXO.....	130

TABLA 15: DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA INFANTO-JUVENIL SEGÚN VALORES DEL ÍNDICE SESTRI POR SEXO.....	130
TABLA 16: VALORES MEDIOS Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR PARA LOS ÍNDICES DE DISTRIBUCIÓN DE LA ADIPOSIDAD POR CATEGORÍA DE ESTADO NUTRICIONAL EN LA MUESTRA INFANTO-JUVENIL GENERAL Y POR SEXO.....	131
TABLA 17: DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA INFANTO-JUVENIL SEGÚN DISTRIBUCIÓN DE LA ADIPOSIDAD DETERMINADA POR EL ÍNDICE SESTRI Y ESTADO NUTRICIONAL DETERMINADO POR IMC.....	132
TABLA 18: VALORES MEDIOS Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR PARA LAS VARIABLES DE COMPOSICIÓN CORPORAL DE LA MUESTRA INFANTO-JUVENIL GENERAL Y POR SEXO.	133
TABLA 19: VALORES MEDIOS Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR PARA LAS VARIABLES DE COMPOSICIÓN CORPORAL POR CATEGORÍA DE ESTADO NUTRICIONAL EN LA MUESTRA INFANTO-JUVENIL GENERAL Y POR SEXO.....	134
TABLA 20: VALORES MEDIOS Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR PARA LAS MEDIDAS E ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS EN LA MUESTRA ADULTA GENERAL Y POR SEXO.....	135
TABLA 21: DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA ADULTA SEGÚN ESTADO NUTRICIONAL (IMC) PARA EL TOTAL Y POR SEXO.	136
TABLA 22: DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA ADULTA GENERAL Y POR SEXO SEGÚN NIVEL DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO POR ICC.	137
TABLA 23: DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA ADULTA SEGÚN RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO DETERMINADO MEDIANTE ICC POR ESTADO NUTRICIONAL.....	138
TABLA 24: VALORES MEDIOS Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR PARA LAS VARIABLES DE COMPOSICIÓN CORPORAL DE LA MUESTRA ADULTA GENERAL Y POR SEXO.....	139
TABLA 25: VALORES MEDIOS Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR PARA LAS VARIABLES DE COMPOSICIÓN CORPORAL POR CATEGORÍA DE ESTADO NUTRICIONAL EN LA MUESTRA ADULTA GENERAL Y POR SEXO.....	140
TABLA 26: FRECUENCIA HAPLOTÍPICA PARA LOS MARCADORES <i>FTO</i> Y <i>AGR</i> P.....	142
TABLA 27: RIESGO RELATIVO HAPLOTÍPICO PARA LOS GENES <i>FTO</i> Y <i>AGR</i> P.	143

TABLA 28: FRECUENCIA HAPLOTÍPICA PARA LOS MARCADORES <i>GHRL</i> Y <i>GLP1R</i> . ..	144
TABLA 29: RIESGO RELATIVO HAPLOTÍPICO PARA LOS GENES <i>GHRL</i> Y <i>GLP1R</i>	145
TABLA 30: FRECUENCIA HAPLOTÍPICA PARA LOS MARCADORES <i>TMEM18</i> Y <i>CPE</i>	146
TABLA 31: RIESGO RELATIVO HAPLOTÍPICO PARA LOS GENES <i>TMEM18</i> Y <i>CPE</i>	147
TABLA 32: RIESGO RELATIVO HAPLOTÍPICO PARA EL GEN <i>SOCS3</i>	148
TABLA 33: RIESGO RELATIVO HAPLOTÍPICO PARA EL GEN <i>NEGR1</i>	149
TABLA 34: RIESGO RELATIVO HAPLOTÍPICO PARA EL GEN <i>MC4R</i>	150
TABLA 35: COEFICIENTES DE REGRESIÓN DE CADA GEN DE PREDISPOSICIÓN PARA CADA ÍNDICE ANTROPOMÉTRICO Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL.	168
TABLA 36: COEFICIENTES DE REGRESIÓN DE LOS SCORES DE DIVERSIDAD ALIMENTARIA DE CADA MODELO GENÉTICO PARA CADA ÍNDICE ANTROPOMÉTRICO Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL.	170
TABLA 37: COEFICIENTES DE REGRESIÓN DE LOS SCORES DE CONSUMO DE PUP DE CADA MODELO GENÉTICO PARA CADA ÍNDICE ANTROPOMÉTRICO Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL.	171

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1: COMPOSICIÓN ETARIA DE LA MUESTRA INFANTO-JUVENIL POR SEXO.	123
ILUSTRACIÓN 2: COMPOSICIÓN ETARIA DE LA MUESTRA DE ADULTOS POR SEXO.	124
ILUSTRACIÓN 3: CANTIDAD DE CONSUMIDORES POR GRUPO DE ALIMENTOS.	152
ILUSTRACIÓN 4: HISTOGRAMA DEL SCORE DE DIVERSIDAD ALIMENTARIA.	153
ILUSTRACIÓN 5: FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS PANIFICADOS Y CEREALES DE DESAYUNO.	154
ILUSTRACIÓN 6: FRECUENCIA DE CONSUMO DE PRODUCTOS LÁCTEOS.	155
ILUSTRACIÓN 7: FRECUENCIA DE CONSUMO DE PRODUCTOS DE COPETÍN Y DULCES.	156
ILUSTRACIÓN 8: FRECUENCIA DE CONSUMO DE PRODUCTOS CÁRNICOS PARA COCINAR.	157
ILUSTRACIÓN 9: FRECUENCIA DE CONSUMO DE COMIDAS PREPARADAS FUERA DEL HOGAR.	158
ILUSTRACIÓN 10: FRECUENCIA DE CONSUMO DE BEBIDAS.	159
ILUSTRACIÓN 11: HISTOGRAMA DE FRECUENCIA DE SCORES DE CONSUMO DE PUP.	160
ILUSTRACIÓN 12: CANTIDAD DE APORTANTES ECONÓMICOS DEL HOGAR.	160
ILUSTRACIÓN 13: TIPO DE OCUPACIÓN DEL PRINCIPAL SOSTÉN DEL HOGAR (PSH).	162
ILUSTRACIÓN 14: NIVEL EDUCATIVO DEL PRINCIPAL SOSTÉN DEL HOGAR (PSH)....	162
ILUSTRACIÓN 15: POSESIÓN DE BIENES Y SERVICIOS EN EL HOGAR.	163
ILUSTRACIÓN 16: CANTIDAD DE AUTOS EN EL HOGAR.	164
ILUSTRACIÓN 17: CATEGORÍAS DE NIVEL SOCIOECONÓMICO.	165
ILUSTRACIÓN 18: GRÁFICO DE DISPERSIÓN Y LÍNEA DE TENDENCIA PARA LOS SCORES DE DIVERSIDAD ALIMENTARIA Y CONSUMO DE PUP.	166
ILUSTRACIÓN 19: SCORES PROMEDIO DE DIVERSIDAD ALIMENTARIA POR CATEGORÍA DE NIVEL SOCIOECONÓMICO.	166

ILUSTRACIÓN 20: SCORES PROMEDIO DE CONSUMO DE PUP POR CATEGORÍA DE NIVEL SOCIOECONÓMICO.....	167
---	------------

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormona adrenocorticotropina
AgRP	Proteína relacionada al Agoutí
APL	Área hipotalámica lateral
ARC	Núcleo arcuato
TMB	Tasa metabólica basal
CART	Proteína de Transcripción relacionada con Cocaína y Anfetamina
CPE	Carboxipeptidasa E
ENFR	Encuesta Nacional de Factores de Riesgo
ENNyS	Encuesta Nacional de Nutrición y Salud
FANTA	Proyecto de Asistencia Técnica sobre Alimentos y Nutrición
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
fbone	Masa Mineral Ósea
fmin	Masa Mineral Total
ftbw	Agua Corporal Total
FTO	Gen asociado a la masa grasa y la obesidad
GABA	Ácido γ - aminobutírico
GHRL	Ghrelina
GLP1R	Receptor de péptido similar al glucagón tipo 1
GNPDA	Glucosamina 6-fosfato desaminasa 2
GPI	Glicosilfosfatidilinositol
GWAS	Estudios de Asociación de Genoma Completo
HANES	Encuesta de Examinación de la Salud y Nutrición
HDM	Hipotálamo dorsomedial
HES	Encuesta de Examinación de la Salud
HVM	Hipotálamo ventromedial
HWE	Equilibrio de Hardy-Weinberg
ICC	Índice Cintura- Cadera
ICT	Índice Cintura- Talla

IMC	Índice de Masa Corporal
INDEC	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos
IOTF	International Obesity Task Force
JAK	Quinasas Janus
LEPR	Receptor de Leptina
MC1R	Receptor 1 de Melanocortina
MC3R	Receptor 3 de Melanocortina
MC4R	Receptor 4 de Melanocortina
MC5R	Receptor 5 de Melanocortina
MSH	Hormona estimulante de melanocitos
NCHS	Centro Nacional de Estadísticas de la Salud
NEGR1	Regulador del crecimiento neuronal 1
NPC2	Transportador intracelular de colesterol 2
NPV	Núcleo paraventricular
NPY	Neuropéptido Y
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCa	Perímetro de Cadera
PCi	Perímetro de Cintura
POMC	Proopiomelanocortina
PUP	Productos ultraprocesados
R24	Recordatorio de 24 horas
SESTRI	Índice Subescapular- Tricipital
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNC	Sistema Nervioso Central
SOCS3	Supresor de la señalización de citoquinas 3
STAT	Transductor de Señal y Activador de Transcripción
TMEM18	Proteína transmembrana 18

RESUMEN

La obesidad es una condición crónico-degenerativa compleja caracterizada por un aumento ponderal ligado fundamentalmente a la acumulación de tejido adiposo consecuencia del desequilibrio entre la incorporación y el gasto de la energía incorporada mediante la ingesta. Dada su etiología multifactorial, resulta de suma importancia considerar no solo sus determinantes biológicas, sino también los contextos familiares, ambientales y socioculturales, que condicionarían el riesgo de padecer enfermedades crónicas desde edades tempranas. En la presente tesis se propuso contribuir al conocimiento de la obesidad infanto-juvenil desde una perspectiva integral, estudiando la influencia de diferentes variantes genéticas predisponentes y patrones alimentarios contextualizados socioeconómicamente sobre el estado nutricional y la composición corporal.

A partir de un diseño de base familiar de tríos de caso progenitores, se analizaron un total de 11 tríos completos y 80 duplas, para un total de 91 niños, 88 madres y 14 padres procedentes del Hospital Materno Infantil “Dr. Héctor Quintana” y de tres comedores comunitarios de la ciudad de San Salvador de Jujuy. Se relevaron variables: *demográficas* (edad y sexo), *antropométricas* (peso, talla, perímetros de cintura y cadera, pliegues adiposos subcutáneos tricípital, bicipital, subescapular y suprailíaco), *de composición corporal por bioimpedancia* (porcentaje de grasa, tasa metabólica basal, impedancia, masa grasa, masa magra y agua corporal total), *alimentarias* (diversidad alimentaria, frecuencia de consumo de alimentos ultraprocesados), *socioeconómicas del hogar* (situación laboral, nivel educativo, posesión de bienes y servicios, acceso al sistema de salud) y *genéticas* (9 polimorfismos de nucleótido único: *FTO*, *NEGR1*, *AgRP*, *GNPDA2*, *GHRL*, *TMEM18*, *CPE*, *SOCS3*, *GLP1R* y *MC4R*).

Las variables antropométricas fueron relevadas por personal calificado, haciendo uso de instrumentos calibrados y homologados, las variables

alimentarias fueron recabadas por Licenciados en Nutrición mediante un Recordatorio de 24 horas y una Encuesta de frecuencia de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados, las características socioeconómicas del hogar fueron obtenidas mediante una encuesta. La información biológica fue extraída a partir de saliva mediante hisopado bucal, de la cual se extrajo el ADN mediante un protocolo *in-house*, el cual fue amplificado y cuantificado mediante PCR-HRM (*High Resolution Melting*).

Se estimaron las prevalencias de categorías de exceso de peso y distribución de la adiposidad mediante el cálculo de cuatro índices antropométricos: masa corporal, cintura-talla, cintura-cadera y subescapular-tricipital. Se realizaron comparaciones intersexuales tanto para los valores promedio de variables e índices antropométricos y la composición corporal por bioimpedancia como para las proporciones de las categorías de estado nutricional y centralidad de la adiposidad. Se estimó el riesgo de herencia de dosis simples y dobles del alelo de riesgo de los marcadores genéticos de predisposición seleccionados mediante el paquete *Haplin* del software estadístico R. A su vez, se calcularon scores de diversidad alimentaria y consumo de alimentos procesados y ultraprocesados (PUP). Posteriormente, se determinó la categoría socioeconómica de cada familia participante.

La asociación entre el perfil antropométrico y de composición corporal con los marcadores genéticos de predisposición y los scores de diversidad alimentaria y de consumo de PUP se llevó a cabo mediante Modelos Aditivos Generalizados para la Posición, Escala y Forma (GAMLSS) utilizando la distribución potencial exponencial de Box-Cox.

En la población infanto-juvenil, el perímetro de cintura fue la primera variable en evidenciar diferencias intersexuales, mientras que en la adultez estas diferencias se extendieron a las variables antropométricas y la composición corporal. Se detectó una alta prevalencia de distribución centralizada de la adiposidad en niños y adolescentes con exceso de peso y un riesgo

cardiometabólico muy elevado en adultos de sexo masculino, destacando además limitaciones del IMC para discriminar adecuadamente la composición corporal en niños y adolescentes con sobrepeso.

En lo que respecta a la diversidad alimentaria, los niños y adolescentes presentaron valores intermedios, asociados negativamente con la mayoría de los indicadores antropométricos y de bioimpedancia, a excepción de la masa magra. Se observó además una relación inversa entre la diversidad alimentaria y consumo de PUP, y una relación directa con la capacidad socioeconómica, a excepción del estrato *Marginal*, donde la asistencia comunitaria mejoró este indicador.

En cuanto a las variables genéticas, en la muestra infanto-juvenil, los genes *AgRP*, *GHRL*, *CPE* y *NEGR1* resultaron ser los más informativos dada su asociación con múltiples indicadores antropométricos y de composición corporal. Se destacó su relación positiva con el IMC, la centralización de la adiposidad, el porcentaje y la masa grasa, y con la tasa metabólica basal.

Los resultados obtenidos en la presente tesis permitieron destacar que la coexistencia de entornos obesogénicos, desigualdades sociales y predisposiciones biológicas configuran un escenario adverso que compromete la salud presente y futura. Comprender esta realidad y sus múltiples determinantes resulta imprescindible para diseñar estrategias integrales y sostenibles que protejan la salud de las nuevas generaciones.

ABSTRACT

Obesity is a complex chronic degenerative condition characterized by an increase in weight fundamentally linked to the accumulation of adipose tissue as a result of the imbalance between the incorporation and expenditure of the energy incorporated through intake. Given its multifactorial etiology, it is of utmost importance to consider not only its biological determinants, but also the family, environmental and sociocultural contexts, which would condition the risk of suffering chronic diseases from an early age. In the present thesis we proposed to contribute to the knowledge of childhood and adolescent obesity from an integral perspective, studying the influence of different predisposing genetic variants and socioeconomically contextualized dietary patterns on nutritional status and body composition.

Based on a family-based design of case-parent trios, a total of 11 complete trios and 80 pairs were analyzed, for a total of 91 children, 88 mothers and 14 fathers from the Hospital Materno Infantil “Dr. Héctor Quintana” and three community kitchens in the city of San Salvador de Jujuy. The following variables were surveyed: *demographic* (age and sex), *anthropometric* (weight, height, waist and hip circumferences, tricipital, bicipital, subscapular and suprailiac subcutaneous adipose folds), *body composition by bioimpedance* (fat percentage, basal metabolic rate, impedance, fat mass, lean mass and total body water), **food-related** (food diversity, frequency of consumption of ultra-processed foods), *household socioeconomic* (employment status, educational level, possession of goods and services, access to the health system) and *genetic* (9 single nucleotide polymorphisms: FTO, NEGR1, AgRP, GNPDA2, GHRL, TMEM18, CPE, SOCS3, GLP1R and MC4R).

The anthropometric variables were collected by qualified personnel, using calibrated and approved instruments; the dietary variables were collected by nutritionists through a 24-hour recall and a survey on the frequency of

consumption of processed and ultra-processed foods; the household socioeconomic characteristics were obtained through a survey. Biological information was extracted from saliva by buccal swabbing, from which DNA was extracted using an *in-house* protocol, amplified and quantified by PCR-HRM (High Resolution Melting).

Prevalences of overweight categories and adiposity distribution were estimated by calculating four anthropometric indices: body mass, waist-height, waist-hip and subscapular-tricipital. Intersex comparisons were performed both for the mean values of anthropometric variables and indices and body composition by bioimpedance and for the proportions of nutritional status categories and adiposity centrality. The risk of inheritance of single and double doses of the risk allele of the selected genetic markers of predisposition was estimated using the Haplin package of the R statistical software. In turn, dietary diversity scores and consumption of processed and ultra-processed foods were calculated. Subsequently, the socioeconomic category of each participating family was determined.

The association between anthropometric and body composition profile with genetic markers of predisposition and dietary diversity and PUP consumption scores was carried out by Generalized Additive Models for Position, Scale and Shape (GAMLSS) using the Box-Cox power exponential distribution.

In the infant and adolescent population, waist circumference was the first variable to show intersexual differences, whereas in adulthood these differences extended to anthropometric variables and body composition. A high prevalence of centralized distribution of adiposity in overweight children and adolescents and a very high cardiometabolic risk in male adults was detected, highlighting the limitations of BMI to adequately discriminate body composition in overweight children and adolescents.

Regarding dietary diversity, children and adolescents presented intermediate values, negatively associated with most anthropometric and bioimpedance indicators, with the exception of lean mass. An inverse relationship was also observed between dietary diversity and PUP consumption, and a direct relationship with socioeconomic capacity, with the exception of the *Marginal* stratum, where community assistance improved this indicator.

As for the genetic variables, in the infant-juvenile sample, the AgRP, GHRL, CPE and NEGR1 genes proved to be the most informative given their association with multiple anthropometric and body composition indicators. Their positive relationship with BMI, adiposity centralization, fat percentage and fat mass, and with basal metabolic rate was highlighted.

The results obtained in this thesis allowed us to highlight that the coexistence of obesogenic environments, social inequalities and biological predispositions make up an adverse scenario that compromises present and future health. Understanding this reality and its multiple determinants is essential to design comprehensive and sustainable strategies to protect the health of the new generations.

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I

Salud y Malnutrición

Enfermedades crónicas: redefiniendo el concepto de salud

La Organización Mundial de la Salud (OMS), máxima autoridad mundial en materia de políticas y directrices para mejorar la salud de la población, la define como un “estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades” en el Preámbulo de su Constitución. Esta concepción se puede considerar como *holística*, ya que incluye aspectos no solo biológico-físicos, sino también mentales y sociales (Schramme, 2023), mostrándose funcional en lo que respecta al desarrollo y establecimiento de sistemas nacionales de asistencia sanitaria modernos (Bok, 2004). Es así como la salud es un estado del ser, un resultado o consecuencia muy valorada y priorizada en la sociedad (Dunlop et al., 2012).

No obstante, la definición de salud se encuentra lejos de ser una cuestión meramente teórica, debido a sus implicancias en la práctica, políticas y establecimiento de servicios de atención (Marks, 2005). Además, dada la multiplicidad de factores que configuran la salud, lo enunciado por la OMS no resulta universal ni suficiente de acuerdo con numerosas críticas (Huber et al., 2016; Jadad & O’grady, 2008; Saracci, 1997), especialmente frente a los nuevos desafíos que suponen las enfermedades crónicas (Bircher & Kuruvilla, 2014) o la tasa de envejecimiento. A partir de estas consideraciones, surgieron nuevas definiciones, principalmente filosóficas y orientadas a las políticas públicas y debates en medicina, cambiando la concepción de *libre de enfermedades* por la *salud como capacidad* (Van Druten et al., 2022).

Si bien se reconoce, bajo esta nueva concepción, que los procesos de salud y enfermedad son dinámicos, en donde cada persona se encuentra en un espectro o escala graduada con extremos en el bienestar y funcionamiento óptimo hasta la enfermedad y muerte (Tiljak, 2017), las políticas y acciones sanitarias se encuentran lejos de adaptarse a estas definiciones. Es así que las principales iniciativas internacionales se centran fundamentalmente en las enfermedades

con mayores tasas de mortalidad (Mascie-Taylor & Karim, 2003). En este contexto, son las enfermedades crónicas, que mantienen a las personas afectadas en un intermedio de este espectro, alejándolas del estado de salud y funcionamiento óptimo, aquellas que cobran mayor relevancia.

Las enfermedades crónicas presentan una definición muy heterogénea en varias características, como su duración o latencia, efectos sobre la función, patología, naturaleza no contagiosa, sus factores de riesgo, entre otras (Goodman et al., 2013). La mayoría de los autores coinciden en definir las como *condiciones (enfermedades e impedimentos) que duran al menos un año o más, de lenta progresión, no transmisibles y que raramente resuelven espontáneamente y que, por lo tanto, pueden requerir atención médica y/o limitar las actividades de la vida cotidiana, creando dependencia de servicios, productos y equipamiento médico específico* (Anderson, 2010; Bernstein et al., 2003; Friedman et al., 2008; Hwang et al., 2001; McKenna et al., 1998; Warshaw, 2006).

En las últimas décadas, el aumento de personas que padecen enfermedades crónicas se convirtió en una problemática y preocupación para los sistemas de salud (Masana, 2012). Habitualmente, los programas médicos, de salud pública y sociales dirigidos se han centrado en las enfermedades crónicas individuales sin tener en cuenta el contexto más amplio de las múltiples afecciones y factores de riesgo emergentes (Goodman et al., 2013), lo cual complejiza el panorama. Sumado a esto, al considerar los factores de riesgo, los sistemas tradicionales de atención sanitaria no resultan adecuados para atender la necesidad de los pacientes y las poblaciones enfermas (Committee on Quality of Health Care in America, 2001).

Las enfermedades crónicas representan una de las principales causas de morbilidad y la mayor causa de mortalidad en todo el mundo, generando una importante carga económica y social (Yach & Hofman, 2004). En el año 2010, en su *Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles*, la OMS clasificó las causas de muerte más importantes, representadas por las

enfermedades cardiovasculares (48%), seguidas del cáncer (21%), las enfermedades respiratorias crónicas (12%) y la diabetes (3%) (World Health Organization, 2011).

La mayoría de las condiciones médicas mencionadas son reconocidas como ejemplos extremos de los componentes del síndrome metabólico, cuyo desarrollo y gravedad dependen tanto de la edad de la persona como, principalmente, del aumento de peso (en masa grasa), incluso encontrándose dentro del rango de normalidad, al variar la distribución centralizada de la adiposidad (Han & Lean, 2015). En esta línea, en una consulta mixta de la OMS y la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación) celebrada en Ginebra en el año 2002, se reconoció la relación entre las enfermedades crónicas (que aquejan tanto a países desarrollados como en vías de desarrollo) y los cambios de hábitos alimentarios y modos de vida (World Health Organization, 2004).

Al considerar la importancia trascendental de la variación en el peso corporal (fundamentalmente en masa grasa), es que se abordan, tanto en el ámbito académico como en la salud pública, los diferentes fenotipos nutricionales. La evaluación individual del estado nutricional resulta fundamental en la detección de las desviaciones de la 'normalidad', en donde la antropometría juega un papel importante dada su facilidad de relevamiento y objetividad para la evaluación clínica (Bailey & Ferro-Luzzi, 1995).

No obstante, estas 'desviaciones', representadas por la insuficiencia ponderal y el sobrepeso/obesidad, han sido históricamente consideradas como desafíos separados que afectan a poblaciones distintas y con factores de riesgo contrastantes, encontrándose la primera más relacionada con la pobreza, la inseguridad alimentaria y las infecciones, mientras que el exceso de peso fue asociado a la riqueza económica, alimentaria y al comportamiento sedentario (Wells et al., 2020).

Sin embargo, la comunidad sanitaria mundial ha tardado en reconocer el reto que supone la gran proporción de países de ingresos medios y bajos que se enfrentan a la denominada doble carga de la malnutrición (Popkin et al., 2020). La OMS (2017) define esta última como la *coexistencia de desnutrición junto con sobrepeso, obesidad o enfermedades no transmisibles relacionadas con la dieta, en individuos, hogares y poblaciones, y a lo largo de la vida*. A pesar que esta definición resulta correcta para la situación actual de la salud mundial, persiste la alarma ante las crecientes tasas de sobrepeso y obesidad, que se solapan con el estancamiento o disminución lenta en las tasas de insuficiencia ponderal y retraso del crecimiento (Abarca-Gómez et al., 2017; Prentice, 2018; WHO, 2019).

Es así como resulta más apropiado abordar la doble carga de la malnutrición desde la perspectiva de la transición nutricional. Este fenómeno, producto de la creciente occidentalización, urbanización y mecanización producida en la mayoría de los países del mundo se encuentra asociado a cambios hacia una dieta de alimentos ricos en grasas y de alta densidad energética y a un estilo de vida sedentario (Popkin, 2001; WHO, 2000). Estos cambios se encuentran relacionados a la rápida evolución actual tanto de la obesidad infantil como de la adulta.

La obesidad, una enfermedad crónica

La definición de los diferentes fenotipos nutricionales, en este caso la obesidad, es fundamental dada la multiplicidad de escenarios en donde se requieren categorizaciones precisas de los individuos y las poblaciones, refiriéndose fundamentalmente a la clínica y al desarrollo de políticas de intervención. Como describieron Kuczmarski & Flegal (2000), las definiciones tanto de la obesidad como del sobrepeso han variado con el tiempo y, en ocasiones, entre diferentes investigaciones.

La obesidad es una *condición multifactorial crónico- degenerativa compleja caracterizada por un aumento ponderal ligado fundamentalmente a la acumulación de*

tejido adiposo. Surge como consecuencia del desequilibrio entre la incorporación y el gasto de la energía incorporada mediante la ingesta (Arciniega, 2002). En el contexto de la atención primaria de la salud y la vigilancia epidemiológica, la OMS operacionalizó esta definición basándose en el Índice de Masa Corporal (IMC), calculado a partir de las medidas antropométricas peso y talla (WHO, 1995). En este caso, el criterio OMS implica la confección de curvas percentilares construidas a partir de población de referencia de las cuales derivan puntos de corte que definen categorías de estado nutricional.

En sentido estricto, el sobrepeso se refiere a un peso superior a un peso estándar, y la obesidad, a un exceso de grasa corporal. Sin embargo, como la grasa corporal es difícil de medir, el peso corporal se utiliza a menudo como medida sustitutiva o indicador de obesidad (Ogden & Flegal, 2010). Este fenotipo, representa el extremo del espectro nutricional y es, por lo tanto, más fácilmente detectable en la práctica clínica y epidemiológica frecuente, lo que incrementa la necesidad de definir, cuantificar y evaluar el sobrepeso al mismo nivel de importancia que la obesidad.

El sobrepeso y la obesidad constituyen un problema de salud pública con un amplio rango de comorbilidades (hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo II, dislipemia, hígado graso no alcohólico, reflujo gastroesofágico, síndrome metabólico, de hipoventilación, disfunciones tiroideas, apnea del sueño, osteoartritis, enfermedad venosa de los miembros inferiores, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, deficiencia de vitamina D entre otras) cuya relación es directamente proporcional al IMC (González Barranco, 2002; Thompson et al., 2016).

Asimismo, se han encontrado asociados a la obesidad, los problemas óseos, articulares o musculares, asma, alergias, cefaleas e incluso infecciones recurrentes de oído (Kumar & Kelly, 2017). Sin embargo, también hay que considerar otras alteraciones prevalentes como la ansiedad y la depresión, y diversos trastornos de la conducta alimentaria (Pulgarón, 2013; Rankin et al.,

2016). Estas alteraciones se traducen, en muchos casos en una reducción de la productividad económica (Puhl & Latner, 2007). En el Capítulo II se abordarán las determinantes y consecuencias de la obesidad desde las perspectivas biológica, socioeconómica y psicológica.

Además de las comorbilidades mencionadas, que representan casos más extremos que no derivan en consecuencias inmediatas en la salud, se encuentran ciertas alteraciones producidas por la presencia de sobrepeso en la infancia. Entre ellas se pueden citar las dolencias ortopédicas y la aparición prematura de la menstruación (Dietz, 1998), efectos negativos sobre la salud masculina y al rendimiento escolar de los niños (Datar & Sturm, 2006), así como comportamientos poco saludables y mayor tendencia a mostrarse taciturnos y/o nerviosos (Hardy et al., 2004).

El exceso de peso como unidad analítica final

Como se ha expuesto en la sección anterior, la existencia de asociación entre el sobrepeso y obesidad no responde biunívocamente a las categorías establecidas por el IMC. No obstante, este índice no solo es utilizado para clasificar el estado nutricional, sino también para determinar la esperanza de vida y la prevalencia de comorbilidades relacionados con la obesidad (Cetin et al., 2016). De esta forma, resulta de utilidad considerar las categorías de sobrepeso y obesidad de forma conjunta en una categoría denominada *exceso de peso*.

El exceso de peso corporal es un trastorno crónico grave que se ha convertido en un importante problema de salud debido a su elevada prevalencia, su relación causal con numerosas enfermedades y trastornos, el aumento de la morbilidad y la mortalidad, la aceleración del envejecimiento y la disminución de la calidad de vida (Knight, 2011). No obstante, su asociación con el incremento en la prevalencia de otras enfermedades crónicas, episodios cardíacos y desórdenes metabólicos (Abdelaal et al., 2017; Zhang et al., 2023) no siempre es

directa dado que no todos los sujetos obesos desarrollan complicaciones de esta gravedad. En definitiva, personas con exceso de peso y metabolismo anormal se encuentran predispuestas a padecer trastornos metabólicos, pero raramente ocurre lo mismo en quienes tienen un metabolismo alterado (Fabbrini et al., 2015).

De esta forma, es imperativo considerar al IMC según su propia naturaleza continua, conservando de esta manera la información que lo asocia con la ocurrencia de comorbilidades a lo largo del ciclo vital. Como mencionó Parr (1998), este modelo conceptual, denominado *continuum* de sobrepeso/obesidad, representa un conjunto de posiciones en las que se mueven las personas al variar su estado nutricional, acercándose a un “estado óptimo”, o bien alejándose del mismo, incrementando de esta forma el riesgo de padecimiento de comorbilidades y alteraciones metabólicas.

De hecho, como se abordará en mayor profundidad en el siguiente Capítulo, la aparición precoz de adiposidad corporal y el rápido aumento de peso representan un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad en etapas posteriores de la vida (Lanigan & Singhal, 2009). Es así como no solo debe interpretarse el *continuum* del IMC sino también el de la edad de las personas.

CAPÍTULO II
Determinantes y Consecuencias de
la Obesidad

La etiología de la obesidad involucra múltiples componentes que van desde los ambientales (alimentarios, sociales y culturales), genéticos, fisiológicos, metabólicos hasta aquellos psicológicos y de comportamiento (Bagchi & Preuss, 2007). Si bien la susceptibilidad genética explica las diferencias individuales en la ganancia de peso, el aumento reciente de la prevalencia de la obesidad infantil muestra que los factores ambientales, especialmente la dieta y la actividad física, son determinantes fundamentales (Rennie et al., 2005).

Particularmente en población infantil, esto viene acompañado de un aumento en la prevalencia de enfermedades que antes eran casi desconocidas entre los niños, como la diabetes tipo II, dislipemia, hipertensión, apnea del sueño y hepatopatía grasa (Raychaudhuri & Sanyal, 2012). Considerando que la obesidad infantil predice la obesidad adulta (Whitaker et al., 1997), resulta imperativo abordar la obesidad desde un punto de vista integral.

En la literatura epidemiológica se realiza la distinción entre un *factor de riesgo*, que puede o no ser la causa de una afección, y una *causa* que se ha demostrado claramente como responsable (Parascandola & Weed, 2001). En este contexto, los agentes causantes de la obesidad fueron tratados en este Capítulo como *determinantes*, y aquellas *consecuencias* derivadas de la obesidad como causa de afecciones o comorbilidades asociadas a su etiología. A continuación, se describirán las determinantes y consecuencias biológicas, sociales y psicológicas de la obesidad.

Determinantes biológicas de la obesidad

Como se tratará en las secciones subsiguientes, las causas del incremento en el peso son multifactoriales. La aparición de la obesidad como un problema que afecta también a la población infantil ha demostrado que los factores ambientales, en particular los comportamientos relacionados con la dieta y la actividad física, también son determinantes fundamentales de la obesidad (Rennie et al., 2005).

Alimentación

A lo largo de la historia del estudio de la obesidad, se han propuesto y analizado diferentes modelos teóricos para explicar el papel que juega la conducta alimentaria en el desarrollo de la obesidad, entre ellos el modelo del balance energético (Saldaña García & Tomás Arbona, 1999), constituyendo este el núcleo de la definición de obesidad brindada en el Capítulo anterior. Un concepto muy importante en esta definición de densidad energética, una medida del contenido energético de los alimentos sólidos, expresado por unidad de peso de alimento. Numerosos estudios realizados en población adulta han demostrado que la ingesta de energía *ad libitum* es mayor cuando aumenta la densidad energética de la comida (Stubbs, Harbron, et al., 1995; Stubbs, Ritz, et al., 1995).

El balance energético positivo generado por la simultaneidad entre dietas hipercalóricas y la baja actividad física mantenida durante un período prolongado de tiempo conduce gradualmente a la ganancia de peso, fundamentalmente en tejido graso (Saldaña García & Tomás Arbona, 1999). Esta situación resulta un tanto irónica, ya que las ventajas biológicas que supone la capacidad de almacenamiento de lípidos siempre habían superado sus posibles efectos perjudiciales, con lo que nunca fue imperativo para la supervivencia del ser humano el desarrollar unos mecanismos de saciedad tan eficaces como los mecanismos de hambre (Prentice, 2001).

Los cambios en los factores ambientales de la población a partir del siglo XX hasta la actualidad han contribuido significativamente a la transformación del patrón alimentario en las sociedades de consumo. Estos cambios han influido principalmente en las elecciones sobre qué alimentos se deciden o no consumir, impactando en los hábitos y preferencias alimentarias a lo largo del tiempo (French et al., 2001). Estos tópicos serán tratados más extensamente en la siguiente sección ya que, bajo esta concepción, la alimentación y,

particularmente, los hábitos alimentarios constituyen fenómenos con una fuerte componente social y cultural.

La composición de la dieta resultante de estos procesos histórico-sociales es un factor que puede influir en el riesgo de obesidad. En este sentido es que se ha analizado la capacidad de regulación de la ingesta energética en relación con la composición nutritiva de la dieta, en especial con el contenido de lípidos e hidratos de carbono (Vizmanos et al., 2006).

Es así como se ha establecido que los alimentos hipercalóricos suelen contener altos niveles de grasa, teniendo esta más del doble de energía por gramo que las proteínas o los hidratos de carbono (Rennie et al., 2005). Dado que existe una gran correlación entre el contenido lipídico de muchos alimentos y su densidad energética (Poppitt & Prentice, 1996; Prentice & Poppitt, 1996), se sugirió que el efecto que tiene una dieta rica en lípidos sobre la ingesta energética, se debe a la densidad energética incrementada en dichas dietas (Michaelsen & Jørgensen, 1995).

En línea con los procesos de cambio en los hábitos alimentarios en la actualidad, el incremento en el grado de procesamiento de los alimentos ha surgido como otra cuestión relevante en el análisis de la dieta. Los procesados y ultraprocesados son alimentos de alta densidad energética y baja calidad nutricional que mantienen pocas o ninguna de sus características iniciales. Son, por tanto, muy palatables y fáciles de ingerir, pues pueden consumirse en el momento de su adquisición o con muy poca preparación (Cunha et al., 2018; Monteiro et al., 2018; Nardocci et al., 2019). Las dietas con alta proporción de alimentos ultraprocesados tienden a ser de baja calidad nutricional, y cada vez hay más evidencia científica de su influencia negativa sobre la salud (Juul et al., 2018; Marti, 2019).

Genética

La epidemia de obesidad suele atribuirse a cambios importantes en los entornos alimentario y de actividad física que promueven un desequilibrio energético positivo (Llewellyn & Wardle, 2015). Respecto a los primeros, se han producido un aumento sustancial de la disponibilidad de alimentos muy apetecibles y densos en energía, baratos y fuertemente incentivados por las fuerzas del mercado, cuyo objetivo suelen ser los niños (Swinburn et al., 2019). Como se tratará más adelante en este Capítulo, se encuentra bien establecido que la rápida globalización del estilo de vida occidentalizado está alimentando la epidemia de obesidad. Estos cambios han dado lugar a lo que a menudo se denomina un *entorno obesogénico*, que fomenta una mayor ingesta de energía en relación con el gasto.

No obstante, en el *entorno obesogénico* actual, no todas las personas desarrollan obesidad. Adicionalmente, los esfuerzos por desarrollar políticas de salud y demás intervenciones ordenadas a la reducción del peso suelen tener un éxito variable (Loos, 2012). Estas observaciones sugieren que los factores relacionados con el estilo de vida no son los únicos culpables de la reciente epidemia de obesidad y ponen de relieve la naturaleza multifactorial de esta enfermedad.

Es así como se ha demostrado que los genes desempeñan un papel fundamental a la hora de determinar por qué las personas varían de peso, aunque todas estén expuestas al mismo *entorno obesogénico* (Llewellyn & Wardle, 2015). En definitiva, la susceptibilidad genética ayuda a explicar las diferencias interindividuales en la ganancia de peso (Rennie et al., 2005). La obesidad, en resumen, es un rasgo complejo derivado de una red de componentes contribuyentes que incluyen factores genómicos y ambientales que, agregados, aumentan la probabilidad de ocurrencia de esta condición (Aguilera et al., 2013).

Como afirmó Jou (2014), el rápido aumento de la prevalencia de esta condición, junto con su elevada heredabilidad, permite afirmar que la interacción entre los genes y el ambiente es fundamental para la expresión de la obesidad. A este respecto, estudios realizados por Maes y colaboradores (1997) han demostrado que los factores genéticos presentan entre un 40% y un 70% de heredabilidad. Estos autores aseveraron que este amplio rango obedecería a dos cuestiones principales: (1) el modelado estadístico de las hipótesis que incluye asunciones relacionadas a la contribución ambiental e interacción gen-gen y gen-ambiente y a que, (2) las estimaciones de heredabilidad son población-específica.

A pesar de las situaciones expuestas, los estudios longitudinales sugieren que la heredabilidad de la susceptibilidad a la obesidad aumenta sustancialmente poco después del nacimiento. Al nacimiento, la heredabilidad es moderada (~30%) (Bouchard, 2009), alcanzado el 62% a los 6 meses de edad (Johnson et al., 2011), un 80% al cumplir el año de edad (Silventoinen et al., 2007), y oscilando el 90% durante la infancia (Silventoinen et al., 2010).

Como trataron Pérusse & Bouchard (1999), existen dos líneas de evidencia que sugieren que los genes podrían causar obesidad, particularmente en población pediátrica: (1) casos de obesidad causada por mutaciones en único gen y, (2) trastornos mendelianos con obesidad como una de sus características clínicas. Este último con cerca de treinta trastornos ya mapeados, siendo principalmente autosómicos dominantes y ligados al cromosoma X (Bray, 1998; Chagnon et al., 1998).

Consecuencias biológicas de la obesidad

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico comprende un conjunto de trastornos metabólicos que se ponen de manifiesto por el aumento de peso y la edad (Han & Lean, 2015). Entre las alteraciones comprendidas en este síndrome se puede citar aquellas consideradas como *anormalidades endócrinas y bioquímicas* y las *condiciones*

fisiopatológicas manifiestas. Las primeras incluyen, entre otras, la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y hipertrigliceridemia mientras que las últimas incluyen la diabetes tipo II, enfermedad coronaria, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión y esteatohepatitis no alcohólica.

La etiología de estas condiciones se encuentra estrechamente relacionada con el denominado *estilo de vida occidentalizado*, que se encuentra caracterizado por el denominado *ambiente obesogénico*, en donde priman la inactividad física y un suministro ilimitado de alimentos ricos en grasas (Han & Lean, 2015). Como resultado de la ingesta de alimentos de bajo valor nutricional, el incremento en masa corporal es fundamentalmente graso, por expansión del tejido adiposo blanco, el órgano de almacenamiento de lípidos más eficaz del cuerpo (Cao, 2014). En personas obesas, los adipocitos del tejido adiposo blanco liberan más ácidos grasos libres mediante lipólisis, lo que da lugar a niveles elevados de ácidos grasos en suero. Este desbordamiento en los depósitos adiposos se ha considerado una razón clave de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad y de la hepatosteatosi durante varias décadas (Randle et al., 1963; Samuel et al., 2010). No obstante, no todas las personas obesas desarrollan estas condiciones (Abbasi et al., 2002).

La obesidad central, evaluada por el perímetro de la cintura, se consideró esencial, debido a la solidez de las pruebas que relacionan esta medida antropométrica con la enfermedad cardiovascular y a la probabilidad de que la obesidad central sea un paso temprano en la cascada etiológica que conduce al síndrome metabólico (Alberti et al., 2005). Aquellos individuos con un exceso selectivo de tejido adiposo intraabdominal, o visceral, tiene un riesgo sustancialmente mayor de presentar resistencia a la insulina y las características del síndrome metabólico (Després, 2006; Després et al., 1990; Han & Lean, 2015). A este respecto, la obesidad infantil es considerada como un factor de riesgo de síndrome metabólico en la adultez (Han & Lean, 2015).

Diabetes tipo II

Como se tratará en secciones subsiguientes existen ciertas situaciones y comportamientos que predisponen hábitos alimentarios que contribuyen al aumento en las prevalencias de condiciones componentes y determinantes del síndrome metabólico, como la obesidad y la diabetes (Tucker & Buranapin, 2001).

La diabetes es un trastorno crónico, de base ambiental y poligénico, caracterizado por hiperglucemia, glucosuria, polifagia, polidipsia, poliuria y alteraciones en el metabolismo de lípidos, proteínas e hidratos de carbono y sus consecuencias, es decir, complicaciones específicas relacionadas al mal control de la enfermedad (Barach, 1952; Contreras et al., 2000). Según su naturaleza se clasifica en dos tipos: (1) Tipo I, cuando el nivel de insulina neta secretada por el páncreas es insuficiente debido a la destrucción de las células beta mediada por componentes inmunológicos y (2) Tipo 2, cuando existe una resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la hormona, asociado a un déficit progresivo en la secreción de insulina (Klöppel et al., 1985).

En este contexto, procesos como la transición alimentaria, en donde se han alterado los patrones alimentarios, así como el auge de la era informática, con su correspondiente detrimento de la actividad física, han ocasionado cambios en la cantidad y la calidad de las grasas alimentarias y el consumo de la energía que, en última instancia, pueden modificar la sensibilidad a la insulina (Galgani et al., 2008). Debido a que estos procesos alcanzan e influyen significativamente a la población infantojuvenil es que surgen predicciones alarmantes como las reportadas por Narayan et al. (2003), quien afirmó que, en países como Estados Unidos, se prevé que un tercio de los niños nacidos después del año 2000 desarrollará diabetes de tipo II a lo largo de su vida.

Como se mencionó en la sección anterior, el tejido adiposo es la principal reserva energética del organismo que proporciona una importante fuente de energía transportable fundamental para la supervivencia (Klein et al., 2022). No

obstante, en un contexto de acumulación excesiva de grasa corporal es que se induce una constelación de anomalías y enfermedades metabólicas. Es así como, en general, un aumento progresivo del IMC se asocia a un aumento progresivo del riesgo de desarrollar diabetes de tipo II (Colditz, 1995).

Durante mucho tiempo se ha considerado que la diabetes tipo II se encontraba circunscripta a la ancianidad. No obstante, estudios posteriores establecieron que la sensibilidad a la insulina disminuye con la edad y se encuentra correlacionada fuertemente con el aumento del contenido de grasa corporal (Boden et al., 1993). En la actualidad, se considera que las causas más comunes de esta enfermedad son la obesidad, la inactividad física y el envejecimiento.

Riesgo cardiovascular

La obesidad se asocia a una elevada incidencia de factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia, la hipertensión y la diabetes (Drozdz et al., 2021), todas estas últimas consideradas también como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Han & Lean, 2015). Diversos estudios han introducido al síndrome metabólico como una entidad clínicamente mensurable, en donde la distribución central de la adiposidad adquiere un rol importante en su determinación (Alberti et al., 2005; Després, 2006; Grundy et al., 2004).

La relación causal entre la obesidad abdominal y el elevado riesgo cardiometabólico no se conoce en su totalidad, pero implicaría una serie de mecanismos, como la promoción de la resistencia a la insulina y el desarrollo de un entorno inflamatorio por la secreción de citoquinas de los tejidos adiposos (Calabro et al., 2008). Se ha demostrado la existencia de un *continuum* cardiovascular, donde factores de riesgo inician procesos patológicos que, a través del daño endotelial, la remodelación vascular y la aterosclerosis, resultan en complicaciones permanentes (Drozdz et al., 2021).

Estudios sobre la adiposidad abdominal realizados mediante resonancia magnética y tomografía computarizada han llegado a la conclusión de que es el exceso de tejido adiposo intraabdominal o visceral y no la cantidad de grasa abdominal subcutánea el correlato clave de las anomalías metabólicas observadas en los pacientes con exceso de peso (Després et al., 1990; Goodpaster et al., 2003; Ross et al., 2002).

Los cambios que conducen a características corporales de riesgo pueden comenzar en la primera infancia y aumentar significativamente el riesgo cardiovascular en adultos jóvenes. Es así como se estableció que la intervención precoz sobre la obesidad en la población pediátrica reducirá el riesgo cardiovascular futuro en la edad adulta (Drozdz et al., 2021).

En síntesis, la obesidad se encuentra determinada por una multiplicidad de factores biológicos que, dada su compleja naturaleza, no solo causan sino que exacerban otras condiciones o problemas de salud, tanto de forma independiente como en asociación con otras enfermedades (Kopelman, 1994). En definitiva, las causas de la obesidad son complejas, pero no se remiten únicamente a una componente meramente genética o metabólica, más incluye componentes psicológicas y sociales que intervienen en su etiología (Cockerham, 2022).

Asimismo, considerando la definición de obesidad provista en el Capítulo I, no es posible cuantificar con suficiente precisión qué aspectos de la ingesta y el gasto de energía es responsable del desequilibrio energético característico de la condición. Es así como cobra relevancia la identificación de diferentes factores no biológicos, como las alteraciones en el comportamiento (alimentario, actividad física, entre otros) que sustenta la propensión a dicho desequilibrio (Rennie et al., 2005).

Determinantes y consecuencias sociales de la obesidad

La relevancia de los determinantes sociales radica en la creciente evidencia que demuestra que el entorno social es a menudo clave para comprender el riesgo de ocurrencia de obesidad (Cockerham, 2022). Es así como, a pesar de que las determinantes sociales interactúan con aquellas de las demás naturalezas, varios estudios han encontrado ejemplos en los que lo social es una variable causal predominante de la obesidad (Banwell et al., 2012; Christakis & Fowler, 2007; Hargrove, 2018; Liu & Guo, 2015; Mueller et al., 2010; Pudrovska et al., 2014).

A pesar de toda la evidencia que reporta a la obesidad como una condición o enfermedad con un amplio rango de comorbilidades y graves consecuencias sobre la morbilidad en la vida temprana y adulta, muchos médicos consideran que la obesidad es una enfermedad autoinfligida de escasa importancia médica (Kopelman, 2000). En este contexto, gozar de buena salud se convirtió en sinónimo de responsabilidad individual, mejora del estilo de vida y gestión de los riesgos sanitarios (Medvedyuk et al., 2018). De este modo, el no considerar diferentes aspectos sociales y psicológicos dificulta el abordaje integral de la obesidad

Según la OMS, los determinantes sociales de la salud son *aquellas condiciones en que las personas nacen, crecen, trabajan, viven y envejecen, y el conjunto de fuerzas y sistemas que configuran las condiciones de la vida cotidiana* (Cockerham, 2017). En esta línea, la Comisión sobre Determinantes Sociales de la Salud de la OMS (WHO, 2008) determinó un marco causal referido a las vulnerabilidades materiales, psicosociales y del comportamiento, entre otras, ocasionadas fundamentalmente por el contexto y estratificación social. Refiriéndose específicamente a la obesidad, la estratificación social es considerada como consecuencia de las desigualdades económicas, las cuales configuran un gradiente que condiciona la vida de las personas.

Dado que las determinantes sociales de la obesidad comienzan a menudo en la infancia, resulta importante considerar que los efectos que producen, ya sean ventajosos o desventajosos, así como la desigualdad, son acumulativos (Cockerham, 2022). Teniendo presente esta característica, a continuación, se describirán cuestiones sociales relativas a la obesidad, haciendo énfasis en aquellas relacionadas a la alimentación y al estilo de vida condicionantes del estado nutricional.

Transición alimentaria y cambios en hábitos alimentarios

Este fenómeno consiste en una serie de cambios en la dieta y en la composición corporal de las poblaciones que se encuentran estrechamente asociados a cambios demográficos y epidemiológicos (Laurentin et al., 2007). Es así como la transición alimentaria no puede ni debe ser considerada únicamente como un cambio alimentario, sino como un proceso multifactorial de modificaciones socioculturales, económicos y de comportamiento (De Blanco & Schnell, 2016).

La transición alimentaria, interpretada como una consecuencia, se encuentra fundamentalmente producida por dos procesos históricos: (1) la *transición demográfica*, caracterizada por los patrones de baja fertilidad y mortalidad, típico de países industrializados modernos y, (2) la *transición epidemiológica*, en donde prevalecen las enfermedades crónicas y degenerativas asociadas a estilos de vida urbano-industriales (Olshansky & Ault, 1986). Estos procesos sociohistóricos denotan la relación existente entre la transición alimentaria y los procesos de globalización, no solo en términos de la industrialización sino además de los cambios sociales y culturales que condicionan en gran medida el comportamiento de las poblaciones.

En este contexto, aunque inicialmente se consideró que la transición alimentaria se limitaba únicamente a las poblaciones urbanas de ingresos más altos, cada vez está más claro que se trata de tendencias mucho más amplias que

afectan a todos los segmentos de la sociedad, incrementándose muy rápidamente en países de ingresos bajos y moderados (Popkin, 2002).

En estos estratos socioeconómicos, el desarrollo ha aportado numerosos beneficios, pero ha generado nuevas problemáticas. Es así que cada vez se reconoce más la aparición de la doble carga de malnutrición con desnutrición y obesidad simultáneas en los distintos grupos demográficos y de población de estos países (Shetty, 2013). Esto representa, desde un punto de vista científico, un cambio de paradigma drástico, ya que la mayoría de los trabajos realizados en países de bajos ingresos se han centrado en la desnutrición y sus efectos sobre la supervivencia, la mortalidad y el desarrollo (Popkin, 1994).

En general, los cambios impuestos por el proceso de transición alimentaria incluyen la suplantación de dietas ricas en hidratos de carbono complejos y fibra por dietas menos variadas con una mayor proporción de grasas saturadas y azúcares (Chevassus- Agnes, 1994; Perisse et al., 1969), además de un descenso del consumo de frutas, verduras y cereales integrales (Astrup et al., 2008; Hughes & Lawrence, 2005; Popkin, 2006). Este proceso, junto con los característicos de la denominada *occidentalización*, que incluye la mayor tasa de importación de alimentos, la comida rápida y el aumento del consumo de azúcares y grasas animales produjeron las mayores prevalencias mundiales de obesidad y enfermedades crónicas asociadas (Gopalan, 1992).

En los últimos años, existe mayor evidencia de que la estructura de la ingesta alimentaria y la prevalencia mundial de la obesidad han ido cambiando a un ritmo cada vez más rápido (Popkin, 2002). Es así que, como argumentó Hawkes (2006), la transición alimentaria se encuentra profundamente arraigada en los procesos de globalización. La modificación en los ingresos, el estilo de vida con los cambios económicos, sociales y culturales que estos implican alteran radicalmente la naturaleza de los sistemas agroalimentarios. Dentro de estos cambios, resulta imperativo mencionar la modificación en la cantidad, el tipo, el costo y la conveniencia de los alimentos disponibles para el consumo. Es así

como, al aumentar los ingresos promedio de una población, se incrementa el consumo de alimentos, de grasa total, de grasas saturadas y de alimentos procesados (De Blanco & Schnell, 2016).

En definitiva, los hábitos alimentarios son afectados por estos procesos socioculturales históricos que modifican el funcionamiento de las poblaciones alrededor de la cultura de la alimentación. Estos hábitos son definidos como aquellas acciones por las cuales se seleccionan, se preparan y se ingieren los alimentos, constituyendo comportamientos tanto individuales y grupales, resultantes de prácticas socioculturales (Dávila-Torres et al., 2015).

Por otra parte, la alimentación es un proceso voluntario y social, a través del cual se aportan nutrientes y energía para las funciones físicas y los procesos metabólicos (Martínez Jasso & Villezca Becerra, 2005). No obstante, dado que se ha establecido la existencia de correlación entre la mayor diversificación de la dieta y el estatus socioeconómico y la seguridad alimentaria del hogar (Hatløy et al., 2000; Hoddinott & Yohannes, 2002), la alimentación deja de ser un proceso meramente voluntario, más se encuentra sujeto a las limitantes y posibilidades económicas de cada contexto social.

Las dietas de las poblaciones de todo el mundo han experimentado notables cambios cuantitativos y cualitativos, y el ritmo de este cambio parece haberse acelerado en distintos grados en el mundo (Popkin, 2002; Shetty, 2013), haciendo más urgente la consideración del estudio integral de las enfermedades crónicas que se desarrollan como consecuencia de ellos.

Actividad física y era informática

En el mundo digitalizado actual, el internet y la televisión se han convertido en herramientas fundamentales de información, entretenimiento y comunicación social que ha sido ampliamente adoptadas, especialmente por los adolescentes, como plataforma de bajo coste y fácil acceso para la interacción social y las actividades de ocio (Tsitsika et al., 2016).

Cualquier relación entre el uso de ciertos medios de comunicación y la prevalencia de obesidad puede implicar la disminución de la actividad física (Dietz, 1994) o el aumento de la ingesta energética debido al consumo simultáneo de tentempiés (Dietz, 1998; Lowry et al., 2002) fomentado por la publicidad de alimentos hipercalóricos (Hammond et al., 1999).

Es así como la Academia Estadounidense de Pediatría (2011) estableció cuatro formas mediante la cual los medios de comunicación, con énfasis en la televisión, afectan la prevalencia de obesidad: (1) aumento de la actividad sedentaria en detrimento de las actividades más físicas, (2) prácticas alimentarias poco saludables aprendidas tanto de la programación como de los anuncios de alimentos poco saludables, (3) aumento del comportamiento de consumo de tentempiés e (4) interferencia con los patrones normales de sueño. Estos últimos conducen al incremento del consumo de alimentos hipercalóricos para conservar la energía (Oliver & Wardle, 1999; Wells & Cruess, 2006), en donde la fatiga generada conduce irremediablemente a comportamientos sedentarios y, en casos más extremos, cambios metabólicos derivados de la inactividad (Van Cauter et al., 2007).

Entre los comportamientos sedentarios, se han descrito asociaciones positivas entre la obesidad y ver la televisión, así como asociaciones menos consistentes con el uso de la computadora y los videojuegos (Burke et al., 2006; Fulton et al., 2009; Patrick et al., 2004). De esta forma es que se determinó la gran influencia de la publicidad televisiva de alimentos en los hábitos alimentarios de los niños (Coates et al., 2019). Además, se ha observado que incluso las indicaciones relacionadas con la comida dentro de las publicidades, independientemente de si se refieren a alimentos con alto contenido en grasas saturadas, sal y/o azúcar, provocan un aumento general de la ingesta calórica entre los niños (Coates et al., 2019; Folkvord et al., 2013; Halford et al., 2008).

Debido a su visibilidad, el marketing de alimentos se ha convertido en una de las señas de identidad de la globalización (Hawkes, 2006). Este auge

tecnológico podría ser el responsable del mayor acceso a alimentos ultraprocesados densos en calorías y de comportamientos sedentarios (Gilmore et al., 2014).

El marketing tiene también un importante papel en este patrón de alimentación: cada vez se tiende a aumentar más el tamaño de la ración y a ofrecerlo a un precio muy bajo, lo que hace que los alimentos ultraprocesados sean muy accesibles económicamente (da Costa Louzada et al., 2015). De hecho, diversos estudios han intentado relacionar la situación socioeconómica de la población con el consumo de este tipo de alimentos (Monteiro et al., 2013).

Aspectos psicológicos de la obesidad

Las determinantes y consecuencias psicológicas de la obesidad precisan de un nivel de análisis y experticia tal que, en la mayoría de los casos, se encuentran totalmente ausentes en trabajos que abordan el estado nutricional. En este caso, estas cuestiones fueron resumidas como *aspectos* psicológicos relacionados a la obesidad.

Estos se encuentran intrincadamente inmersos en las determinantes sociales y culturales mencionadas en el apartado anterior. Resulta relevante mencionar al estigma de la obesidad, el cual consiste en la devaluación que se hace de un individuo por ser obeso, una de los primeros aspectos que se percibe y que no es posible de ocultar (Puhl & Heuer, 2009). Se ha señalado que este proceso de estigmatización suscita consecuencias negativas sobre el bienestar individual, malos resultados en salud mental, bajo rendimiento académico y dificultades en el acceso a bienes de capital, educación y oportunidades laborales (Himmelstein & Tomiyama, 2015; Puhl & Heuer, 2009, 2010). La consideración de la exposición a la discriminación en entornos de salud, trabajo y relaciones interpersonales (Jackson, 2016) es relevante dadas sus potenciales consecuencias psicosociales (Gómez-Pérez et al., 2017).

Es así como la carga social que imprime en las personas obesas el sentir además que ellas mismas son las causantes de su condición, acrecienta el sentido de responsabilidad y culpabilidad ante la sociedad (Puhl & Heuer, 2009) y los sistemas de salud (Kopelman, 2000). En las relaciones interpersonales, se han reportado respuestas en el entorno que oscilan entre lo verbal (como los insultos, estereotipos y lenguaje peyorativo) y lo físico (barreras, obstáculos y manifestaciones de violencia) (Gómez-Pérez et al., 2017; Puhl & Brownell, 2013). Si estas cuestiones resultan negativas en la vida adulta, la documentación de estas formas de discriminación en personas de todas las edades, incluidos los niños (Puhl & Heuer, 2010), resulta sumamente alarmante.

Los niños obesos son especialmente vulnerables a las consecuencias derivadas de la presión social y psicológica en forma de un estrés crónico por la anticipación de recibir reacciones hostiles (MacLean et al., 2009). A pesar que numerosos esfuerzos se han realizado para ayudar a niños y adultos a mantener un peso sano, la mayoría no ha abordado las consecuencias sociales y psicológicas de la obesidad (Pont et al., 2017). Es así como las intervenciones clínicas directas, así como las iniciativas de prevención frecuentemente identifican y segregan tipos corporales, lo que puede conllevar a eventos no deseados así como no reportados en las prácticas, como niveles sin precedentes de odio hacia el cuerpo, intentos de pérdida de peso poco saludables e inadecuados, miedo a la comida, mayor susceptibilidad a los mensajes de los medios de comunicación, déficits nutricionales y, en situaciones más extremas, trastornos alimentarios (Szwarc, 2003).

De esta forma, la obesidad y los trastornos de la conducta alimentaria pueden coexistir, determinados por una multiplicidad de factores biológicos, socioculturales y psicológicos en el punto máximo de interacción (Rutzstein, 2009). Como parte fundamental de este último factor, es que cobra mayor relevancia la percepción de la imagen corporal (Duchin et al., 2014), entre cuyas componentes se pueden citar la internalización de la delgadez, la insatisfacción

con la imagen corporal, conducta dietante, baja autoestima y afecto negativo (Portela de Santana et al., 2012).

Las presiones socioculturales por tener un cuerpo *ideal* promueven una mayor valoración de la apariencia, pudiendo generar mayor insatisfacción con la imagen corporal y, como consecuencia, un riesgo significativo de comportamientos alimentarios gravemente negativos (Portela de Santana et al., 2012). La población pediátrica presenta mayor riesgo de desarrollar insatisfacción corporal, restricciones dietéticas y síntomas depresivos debido a su inmersión en un contexto cultural que enfatiza la delgadez y estigmatiza la obesidad (Elizathe et al., 2016; Goldfield et al., 2010; Goldschmidt et al., 2008).

Por todo lo expuesto, los trastornos de la conducta alimentaria representan tanto un riesgo importante como un factor de perpetuación de la obesidad, a menudo mediado por estados psicológicos como el bajo estado de ánimo o un afecto negativo. Diversos estudios prospectivos han identificado a la obesidad infantil como antecedente de trastornos alimentarios en la vida adolescente y adulta (Lebow et al., 2015; Villarejo et al., 2012). Además, se ha reportado de forma alarmante que los jóvenes con obesidad tienen una calidad de vida inferior a la de pares con normopeso, siendo esta disminución equivalente a la calidad de vida de los jóvenes con cáncer (Schwimmer et al., 2003).

Abordaje integral de la obesidad

Las personas viven en un mundo en el las relaciones interpersonales (familia, amigos, vecinos y compañeros), el entorno familiar, laboral y escolar, las limitaciones económicas y cuestiones biológicas como la genética, fisiología, psicología y etapas vitales (Segal & Gadola, 2008) influyen de forma significativa. Todo esfuerzo para combatir la obesidad no tendrá éxito hasta que se reconozcan la interacción entre todos los factores mencionados y se incorporen a las futuras intervenciones. En definitiva, una mayor comprensión de las causas de la

obesidad proporcionará una base racional para las intervenciones destinadas a prevenir el aumento excesivo de peso (Rennie et al., 2005).

Las políticas de salud pública y atención primaria de la salud han reconocido que todas las causas y determinantes de la obesidad son importantes, empero una predomina en general sobre las demás: el desequilibrio entre la ingesta excesiva y la escasa actividad física (Alfadda et al., 2019), interpretándolo como uno de los resultados del impacto negativo del progreso científico y tecnológico (Silvestrini & Silvestrini, 2024).

No obstante, la búsqueda de respuestas desde la política pública se ve afectada por la naturaleza multifactorial de la obesidad debida a la interacción de los múltiples factores genéticos y ambientales en su etiopatogenia, junto con la intervención de determinantes sociales, económicos y culturales. Es así como a la fecha no existe una experiencia exitosa y efectiva con resultados a largo plazo, pese a las múltiples recomendaciones de la OMS para implementar planes y programas para la prevención y control de la obesidad en los últimos 20 años (Cabello-Morales & Cabello-Sánchez, 2020).

CAPÍTULO III
Abordajes Antropométricos y
Alimentarios en la Evaluación
Nutricional

En el Capítulo anterior se exploraron las múltiples determinantes y consecuencias de la obesidad, una condición compleja resultado de la interacción dinámica entre la predisposición genética, los hábitos alimentarios, físicos y el contexto sociocultural en el que transcurren, motivo por el cual su diagnóstico requiere herramientas precisas y prácticas que permitan identificar tanto los riesgos actuales como las tendencias futuras.

En este sentido, la antropometría y la evaluación alimentaria juegan un rol crucial al posibilitar no solo una evaluación objetiva del estado nutricional sino también al ofrecer indicadores útiles para diseñar intervenciones preventivas y terapéuticas adecuadas. A partir de una descripción detallada de estos indicadores y técnicas, se busca destacar su relevancia en el contexto actual y su contribución para generar intervenciones basadas en evidencia.

Métodos tradicionales

La antropometría es considerada como una técnica sencilla, económica y no invasiva para la evaluación de diferentes aspectos del cuerpo humano, como su tamaño o la composición corporal (Cavedon et al., 2018; Dmitruk et al., 2018). Esto resulta de interés por el impacto que el estado nutricional, la dieta específica, el ejercicio, las enfermedades y la genética pueden tener en los principales componentes del cuerpo humano (Brodie et al., 1998). En definitiva, la evaluación de la composición corporal brinda información de gran importancia para la determinación del estado nutricional tanto a nivel individual como poblacional (Bolanowski et al., 2005).

La composición corporal no es un valor constante, sino que depende de la edad, el sexo y está determinada genéticamente que pueden ser modificados por factores ambientales, en donde la actividad física cobra gran relevancia (Jakubowska-Pietkiewicz et al., 2009). Dado que la medición directa *in vivo* no es posible en los seres humanos, se han desarrollado una serie de estimaciones indirectas de los componentes corporales (Brodie et al., 1998). En algunos casos,

estas estimaciones se encuentran poco parametrizadas, lo que las convierte en medidas de fácil y rápida evaluación, pero poco informativas si se utilizan individualmente.

Las aproximaciones antropométricas a la cuantificación de la composición corporal y el estado nutricional tienen gran significancia dado su bajo costo en relación con aquellas técnicas consideradas como *gold-standards*, como la hidrodensitometría y la pletismografía, que precisan la determinación de la densidad corporal a partir de relaciones entre volumen y presión (Fomon et al., 1963; Gnaedinger et al., 1963).

En esta sección se abordarán variables e índices antropométricos y no antropométricos para la evaluación del estado nutricional, algunas de ellas tratadas por su relevancia en la presente tesis y otras, dada su importancia metodológica para la ciencia.

IMC, percentilos y puntajes z

El índice de Masa Corporal (IMC) es una de las formas más utilizadas para la cuantificación y clasificación del estado nutricional del individuo. Este se calcula mediante una operación matemática sencilla que utilizan las variables peso y talla (Oniszczenko & Stanisławiak, 2019).

Desde el punto de vista matemático, el ajuste de la complexión corporal en función de las diferencias en talla se abordó con el concepto de que el cuerpo podía considerarse como un volumen o masa tridimensional (Nuttall, 2015). Esta concepción, de la cual deriva que el peso aumenta aproximadamente con el cubo de la talla (Keys et al., 1972) llevó al desarrollo de varias ecuaciones, como la descrita por el índice ponderal (Watson et al., 1979), utilizada para el cálculo somatotípico, técnica tratada más adelante. No obstante, estas perspectivas no resultaron adecuadas debido a que las personas de talla elevada no son versiones a escala de las más bajas (Nuttall, 2015).

Es así que, en 1835, Lambert Quetelet observó que la relación entre la masa corporal y la estatura en adultos jóvenes normales se veía menos afectada por la estatura cuando se utilizaba la relación entre el peso y la estatura al cuadrado en lugar de utilizar simplemente la relación entre el peso y la estatura o entre el peso y la estatura elevada a la tercera potencia (Keys et al., 1972). Estos autores especificaron que, al elevar la talla al cuadrado, se reduce la contribución de la longitud de las piernas en la ecuación y se tiende a normalizar la distribución de la masa corporal para diferentes tallas. Esto resultó en lo que actualmente se conoce como Índice de Masa Corporal, cuya ecuación es la siguiente:

$$IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{talla (m)}^2}$$

Ecuación 1. Fórmula para el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC).

No fue hasta la década de los 90s que fue publicada la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del peso corporal para la talla, basada en el IMC (WHO, 1995) que posteriormente se adoptó de forma generalizada (Flegal et al., 1998). De esta forma, el IMC se constituyó como una técnica que representa un *gold-standard*, dada su precisión en la cuantificación del estado nutricional. Aunque este índice es menos sensible que aquellos que se basan en el porcentaje de grasa, su bajo costo y facilidad de relevamiento lo convierten en un índice de gran utilidad para la epidemiología (Klatsky et al., 2017). Así, la clasificación del IMC es utilizada tanto individualmente como en comparación con diferentes medidas u otros parámetros, como el porcentaje de grasa corporal, el riesgo cardiovascular y metabólico (Ilman et al., 2015; Kachur et al., 2017; Misra & Khurana, 2008).

Actualmente, se utilizan dos datasets para definir las categorías de estado nutricional en términos del IMC: la referencia de la *International Obesity Task Force* (IOTF) y el estándar y referencia OMS (Monasta et al., 2011). El estándar OMS

fue construido para niños de 0-5 años basado en una muestra de 888 muestras longitudinales y 6697 muestras transversales de lactantes y niños sanos de seis países (Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y EE.UU) alimentados con leche materna y criados en entornos que no limitan el crecimiento (WHO, 2006; WHO-MGRS, 2006). Por su parte, la referencia corresponde a 22917 niños de los datasets originales del Centro Nacional de Estadísticas de la Salud (NCHS), junto con los Ciclos I (0-74 años) de la Encuesta de Examinación de la Salud y Nutrición (HANES) y los Ciclos II (6-11 años) y III (12-17 años) de la Encuesta de Examinación de la Salud (HES) (Hamill, 1977).

Los estándares de crecimiento funcionan como patrones que reflejan el crecimiento óptimo, asumiendo igualdad de potencial de la población para alcanzar dicho nivel, mientras que las referencias de crecimiento representan solo la distribución utilizada para la comparación (WHO-MGRS, 2006). En el caso de la población infanto-juvenil, el IMC es considerado en términos de sus puntajes z . Estas medidas, junto con los percentilos, se han utilizado ampliamente para ayudar a evaluar el estado nutricional y el crecimiento (Wang & Chen, 2012).

Los puntajes z son calculados a partir de la distribución de la población de referencia y representan medidas estandarizadas y comparables entre edades, sexos y medidas, dada su adimensionalidad (Wang & Chen, 2012). En términos estadísticos, estos puntajes indican la distancia a la que se encuentra un valor dado de la media población, dada su desviación estándar y se ajustan a una distribución normal estandarizada con media 0 y desvío estándar 1. Son calculados mediante la siguiente ecuación, en donde x es el valor observado del IMC para el individuo evaluado, μ : la media del IMC para la edad y sexo según la referencia y σ , es la desviación estándar:

$$Z = \frac{x - \mu}{\sigma}$$

Ecuación 2. Fórmula para el cálculo de puntajes Z .

Los percentilos, por su parte, son los valores de una variable por debajo del cual se sitúa un determinado porcentaje de observaciones, se refiere a la posición de un individuo en una determinada distribución de referencia (Kuczmarski, 2002). Estos percentilos pueden ser graficados en las conocidas como curvas de referencia de la OMS a través de un método matemático apropiado para suavizarlas.

En sentido matemático, los puntajes z son preferibles a los percentiles porque permiten cuantificar la magnitud de desviación respecto a la media de la población de referencia, ofreciendo mayor sensibilidad para identificar valores extremos y facilitando la comparación entre diferentes poblaciones bajo una misma referencia estandarizada. Al considerar los puntajes Z es que la OMS estableció puntos de corte para la definición de las categorías de estado nutricional (Tabla 1):

Tabla 1: Puntos de corte para la categorización del estado nutricional por IMC según OMS.

Categorías	Valores del punto de corte		
	Valores de IMC	Puntajes Z	
		0-5 años	5-19 años
Bajo Peso	<18,5	< -2 DS	< -2 DS
Normal	18,5 a 25,0	> -2 DS	> -2 DS
Sobrepeso	25,0 a 30,0	> 2 DS	> 1 DS
Obesidad	>30,0	> 3 DS	> 2 DS

A pesar de la fortalezas metodológicas que suponen la facilidad en la evaluación del IMC en entornos epidemiológicos y clínicos, la definición y el diagnóstico de la obesidad basados en la clasificación de este índice se cuestionan cada vez más en la literatura (Bosy-Westphal & Müller, 2021), debido a su baja sensibilidad predictiva (Okorodudu et al., 2010) y por la omisión del sexo, la edad y el origen étnico como determinantes de la cantidad de grasa corporal (Chooi et al., 2019).

Índice Cintura-Talla, Cintura-Cadera e indicadores accesorios

Para poder suplir las desventajas en el uso del IMC es que surgió la necesidad de otras formas de cuantificar la distribución de la adiposidad (Madden & Smith, 2016). Esto resulta importante debido a los mayores riesgos para la salud asociados con la grasa visceral en el abdomen en lugar de la grasa periférica (Kuk et al., 2006). Para ello, se han desarrollado índices alternativos basados en diferentes combinaciones matemáticas de medidas corporales que, en primera instancia, requieren una fuerte relación predictiva con un determinado resultado clínico para ser utilizados en la salud pública (Madden & Smith, 2016).

Diferentes meta-análisis que evalúan índices de adiposidad señalan que el Índice Cintura-Talla (ICT) es un mejor predictor de la diabetes, la hipertensión, la dislipemia, el síndrome metabólico y la prevalencia de diferentes eventos cardiovasculares que el IMC o el perímetro de la cintura tomado individualmente, tanto en hombres como en mujeres (Ashwell et al., 2012). Se ha demostrado que, durante la infancia y adolescencia, así como en la vida adulta, el perímetro de cintura se correlaciona significativamente con el IMC y el porcentaje de grasa (Carmenate Moreno et al., 2007; Gorostiza Langa et al., 2008). Adicionalmente, el perímetro de la cintura resulta un buen indicador de estado nutricional y un factor pronóstico del síndrome metabólico en población infantil y adolescente, al encontrarse asociado con las concentraciones séricas de lípidos e insulina (Benjumea et al., 2008; Hirschler et al., 2011).

Análisis llevados a cabo por Saldívar-Cerón y colaboradores (2016) sobre el perímetro de cintura y el ICT mostraron valores elevados del coeficiente de Pearson para su correlación con el IMC, lo que indicaría que el perímetro de cintura es un mejor predictor independiente del IMC que cuando se combina con la talla. No obstante, este perímetro aumenta durante el crecimiento, haciendo imperativo poseer referencias que proporcionen valores percentilares por sexo y edad para categorizar la normalidad en el crecimiento (Mihalopoulos et al., 2010)

y que, a su vez, reflejen la variabilidad étnica de las poblaciones (Fernández et al., 2004; McCarthy et al., 2001).

En contraste con esta situación, cabe señalar que el índice cintura-talla muestra estabilidad durante las fases de crecimiento, teniendo variaciones mínimas entre los 6 y 14 años, eliminando la necesidad de comparar con patrones de percentilos (Mihalopoulos et al., 2010). Por estas características, Marrodán y colaboradores (2013) determinaron, mediante curvas ROC, la capacidad predictiva de la asignación a las categorías definidas por IMC por parte del ICT, estableciendo 0,5 como punto de corte para la determinación del exceso de grasa.

Como complemento para la valoración clínica de la distribución de la adiposidad, la utilización del Índice Cintura-Cadera (ICC) también cobra relevancia como un método indirecto capaz de evaluar el exceso de grasa abdominal (Saldívar-Cerón et al., 2016). El ICC es considerado, del mismo modo que el ICT, como un indicador de bajo costo, y de fácil aplicación e interpretación (Camacho et al., 2016; Fitch et al., 2013). A su vez, al cuantificar el exceso de tejido adiposo y su localización central, permite determinar la presencia de factores de riesgo para la aparición de desórdenes asociados al síndrome metabólico (Lee et al., 2008).

La relación entre los perímetros de la cintura y la cadera permiten distinguir tres patrones de distribución de la adiposidad: (1) androide o abdominal, en donde se produce acumulación de grasa en la zona abdominal y menor en las otras partes del cuerpo, más frecuente en los hombres y de mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas; (2) ginoide o periférica, con acumulación de grasa en las caderas, glúteos y muslos, más común en las mujeres y asociada con mayor frecuencia de osteoartritis en las articulaciones de carga, insuficiencia venosa, entre otras y, (3) homogénea, al no producirse un predominio zonal de la acumulación de la grasa (Rosales, 2012).

En un trabajo de revisión, Madden y Smith (2016) realizaron una extensa evaluación crítica de diferentes metodologías para el estudio de la composición

corporal en población adulta. Estos autores aseveraron que la selección del método óptimo para evaluar la composición corporal mediante antropometría depende de la finalidad y requiere pleno conocimiento de las limitaciones prácticas y teóricas de cada uno. En la Tabla 2 se resumen los principales índices alternativos para la evaluación de la adiposidad:

Tabla 2: Índices antropométricos alternativos.

Índice	Forma de Cálculo	Referencia
Índice de Adiposidad Corporal	$(PCi/Talla^{1,5}) - 18$	(Bergman et al., 2011)
Índice de Masa Grasa	Masa Grasa/Talla ²	(Schutz et al., 2002)
Índice Ponderal	Peso/Talla ³	(Cole et al., 1997)
Índice Cintura Cadera	(PCi / PCa)	(Lanska et al., 1985)

Métodos alternativos

Somatotipo

El somatotipo se define como la cuantificación de la forma y composición del cuerpo humano (Carmenate Moreno et al., 2007; Gorostiza Langa et al., 2008), constituyendo un fenotipo complejo influenciado por factores ambientales, genéticos y su interacción (Ibáñez-Zamacona et al., 2019). Comprende un conjunto ordenado de tres números correlacionados que pueden interpretarse como un perfil: endomorfia, mesomorfia y ectomorfia (Anisimova et al., 2016).

Este perfil constituye una descripción numérica de la configuración morfológica de un individuo. La endomorfia se refiere a la predominancia de la masa grasa relativa al cuerpo, la mesomorfia, por su parte, se refiere al desarrollo osteomuscular, o masa libre de grasa relativa a la talla del individuo, finalmente, el ectomorfismo se refiere a la linealidad corporal relativa, basados excluyentemente en los cocientes de altura y peso (Carter, 2002; Gris, 2001).

El cálculo de las componentes somatotípicas implica el relevamiento de una multiplicidad de variables antropométricas: peso, talla, pliegues adiposos

subcutáneos (tricipital, subescapular, cresta suprailíaca y pantorrilla), perímetros (brazo flexionado y pantorrilla), y diámetros (biepicondilar del fémur y el húmero) (Carter et al., 1983). Estas medidas son incluidas en una serie de ecuaciones descritas por Heath & Carter (1967) en la propuesta original del método.

El somatotipo es considerado como un buen descriptor de las formas relativas y los componentes estructurales del cuerpo humano y las variaciones en muestras o poblaciones (Japhet et al., 2023). En biología humana, resulta de gran utilidad para estudiar cambios en las características morfológicas que se producen durante el crecimiento y la maduración, con el fin de comprender mejor las alteraciones en el estado de salud a través de un amplio rango etario (Kornienko et al., 2003; Panasiuk & Izaak, 2000; Tambovtseva & Zhukova, 2005). A pesar de esto, su uso no se encuentra muy extendido en población general.

Composición corporal por antropometría

En apartados anteriores se han expuesto formas indirectas de estimar la composición corporal de formas: (1) poco precisas, pero fáciles de evaluar, como el IMC; (2) más informativas, fáciles de evaluar, pero poco parametrizadas, como el ICC, ICT e indicadores accesorios; y (3) muy informativas, pero de difícil evaluación debido a su alta parametrización, como el somatotipo.

El problema con las medidas poco parametrizadas, a pesar de la importancia de su consideración individual, radica en el sesgo que imprimen cuando se precisa realizar análisis indirectos sobre diversos factores de la composición corporal. El peso corporal, por ejemplo, no discrimina individualmente si el incremento percibido es debido a un aumento de la masa libre de grasa o podría interpretarse erróneamente como un aumento de la grasa corporal (Friedl et al., 2001). Es así que, en escenarios de prevención, diagnóstico y tratamiento, se prefiere la evaluación de la composición corporal de formas

alternativas a las que pueden dar indicadores sencillos , como el IMC (Cornier et al., 2011; Thibault et al., 2012).

Para complementar las aproximaciones a la composición corporal mediante el uso de mediciones antropométricas individuales, se han desarrollado un gran número de ecuaciones que permiten su estimación indirecta tanto general como para poblaciones específicas (Bray et al., 2002; Deurenberg et al., 1990; Hastuti et al., 2013; Kanellakis et al., 2017; Slaughter et al., 1988; Stevens et al., 2016). Resulta importante notar que, a pesar de que siguen siendo procesos de estimación indirecta, es en la construcción de las ecuaciones en donde se encuentra la mayor precisión de esta metodología.

Aristizabal y colaboradores (2018) resumieron el proceso de desarrollo de ecuaciones antropométricas en tres pasos principales: (1) determinación de la composición corporal de una muestra de personas con un método de referencia; a continuación, se realiza la (2) medición antropométrica (peso, talla, pliegues adiposo, perímetros y diámetros) del mismo grupo de personas; (3) se construyen ecuaciones antropométricas utilizando las mediciones como predictores mediante enfoques regresivos para la inferencia de masa grasa y libre grasa , principalmente. Posteriormente, se valida dicha inferencia mediante la comparación con el método de referencia.

En un trabajo de revisión exhaustiva de estas metodologías, Cerqueira y colaboradores (2022) estipularon las condiciones adecuadas para el desarrollo de ecuaciones antropométricas, entre las cuales es relevante mencionar el tamaño de la muestra utilizada, la validación cruzada de las ecuaciones de regresión mediante submuestreo, la evaluación de la bondad de ajuste en la inferencia, la calibración apropiada del material antropométrico a utilizar y, finalmente, el entrenamiento de los antropometristas con la gestión del error intra e interobservador.

En la Tabla 3 se muestran las ecuaciones antropométricas de uso extendido y las variables necesarias para su cálculo. Cabe mencionar que aquellas

desarrolladas para el cálculo del porcentaje de grasa corporal derivan de diferentes modelos que estudian la composición corporal en función de compartimientos (Ellis, 2000). El modelo más sencillo, considera dos compartimientos: masa grasa y masa libre de grasa, mientras que el modelo más complejo de cinco compartimientos considera la masa grasa, músculo esquelético, hueso, sangre y otros.

Tabla 3: Ecuaciones antropométricas para el cálculo de la composición corporal.

Variable	Ecuación	Cita
Densidad corporal	$(1,1690 - 0,0788 * \log(\Sigma \text{pliegues adiposos})^{\text{masculino}}$ $(1,2063 - 0,0999 * \log(\Sigma \text{pliegues adiposos})^{\text{femenino}}$	(Brook, 1971)
	$(1,1533 - 0,0643 * \log(\Sigma \text{pliegues adiposos})^{\text{masculino}}$ $(1,1369 - 0,0598 * \log(\Sigma \text{pliegues adiposos})^{\text{femenino}}$	(Durnin & Rahaman, 1967)
% Grasa corporal	$(4,95/Db - 4,50) * 100$	(Siri, 1956)
	$(4,57/Db - 4,14) * 100$	(Brožek et al., 1963)
	$(2,11/Db - 0,78f_{TBW} - 1,35) * 100$	(Siri, 1961)
	$(6,38/Db - 3,96f_{MIN}) * 100$	(Lohman, 1986)
	$(2,74/Db - 0,71f_{TBW} + 1,14f_{bone} - 2,05) * 100$	(Selinger, 1977)
	$1,20 * IMC - 0,23 * edad - 10,8 * sexo + 54$	(Deurenberg et al., 1991)

f_{TBW} : agua corporal total, f_{MIN} : masa mineral total, f_{bone} : masa mineral ósea.

Bioimpedancia

Es precisamente la naturaleza indirecta de los índices tratados anteriormente lo que limita su precisión para cuantificar la composición corporal. Por ello, se vuelve necesario buscar metodologías que ofrezcan un enfoque más directo y exacto de este proceso.

El cuerpo humano posee una estructura muy compleja constituida por varios tejidos vivos, con células que contienen fluidos intracelulares, membranas celulares y se encuentran suspendidas en los fluidos extracelulares (Netter, 1997). Estos diferentes componentes exhiben un comportamiento dependiente de la frecuencia ante una señal eléctrica alterna (Bera, 2014).

Cuando se exponen células y tejidos biológicos a una excitación eléctrica, estos producen una impedancia eléctrica compleja que depende de la composición del tejido y de la frecuencia de la señal de la corriente alterna aplicada (Ackmann, 1993; Cha et al., 1995). Esta frecuencia es aplicada a través de dispositivos de bioimpedancia de tres tipos diferentes: frecuencia única, frecuencia múltiple y espectroscopia (Kyle et al., 2004). La bioimpedancia consiste, independientemente de estos tipos, en la administración de una corriente eléctrica alterna débil a una o más radiofrecuencias a través de cables conectados a electrodos superficiales con el fin de caracterizar los tejidos conductores y no conductores y los componentes fluidos del cuerpo (Kyle et al., 2004; Matthie, 2008).

Los fluidos intra y extracelulares, así como las membranas están compuestos por diferentes elementos con propiedades eléctricas diferenciadas, los fluidos intracelulares y extracelulares se encuentran compuestos por soluciones de proteínas, sales y agua, lo que condiciona su conductividad eléctrica (Bera, 2014; Kyle et al., 2004). Estos fluidos proveen caminos de baja resistividad a la corriente aplicada (Nyboer et al., 1950). En contraparte, las membranas celulares poseen bicapas lipídicas eléctricamente no conductoras intercaladas entre dos capas proteicas conductoras (Griffths et al., 1981; Schuster & Schuster, 1984). A través de la bioimpedancia se puede obtener mucha información sobre la anatomía y fisiología de los tejidos, constituyendo una herramienta eficaz para la investigación del estado fisiológico o patológico del cuerpo humano, permitiendo caracterizar mejor su composición (Bera, 2014).

Los tejidos corporales se encuentran conformados por agua (~64%), proteínas (~20%), grasas (~10%), carbohidratos (~1%) y minerales (~5%) (Janaway et al., 2009). Pudiendo estos tejidos ser divididos en dos grupos generales dada su elevada proporción: masa corporal grasa y magra. Este último se compone principalmente de proteínas (principalmente en músculos), minerales (circunscriptos a la masa mineral ósea) y agua (Lohman, 1992). La masa corporal magra posee elevada conductividad, mientras que la masa grasa, naturalmente presentan gran resistencia al paso de la corriente eléctrica (Bera, 2014).

Como se mencionó anteriormente, existen tres tipos de dispositivos para llevar a cabo el relevamiento de la composición corporal por bioimpedancia. Dada su relevancia en la presente tesis se abordará la Bioimpedancia de Frecuencia Única. Este dispositivo funciona a una frecuencia de 50 kHz, corriente que circula entre electrodos superficiales (Kyle et al., 2004) colocados en la mano y el pie, o bien circulan entre las manos, o entre los pies (Jebb et al., 2000; Utter et al., 1999). Mediante esta frecuencia se estima la masa libre de grasa y una suma ponderada de las resistividades del agua extracelular e intracelular (Kyle et al., 2004). Los demás resultados obtenidos mediante la Bioimpedancia de Frecuencia Única (masa mineral ósea, aporte calórico diario, edad metabólica, porcentaje de agua corporal y de grasa visceral) se basan en ecuaciones empíricas obtenidas a partir del análisis de sujetos sanos con una homeostasis biológica estricta. Resulta importante notar que, aunque este método de bioimpedancia no es válido en condiciones de hidratación significativamente alterada, esto no invalida su uso para predecir la masa libre de grasa absoluta o el agua corporal total en sujetos normalmente hidratados (Gudivaka et al., 1999).

Evaluación alimentaria

La evaluación alimentaria es un pilar fundamental en el estudio del estado nutricional, ya que permite identificar los hábitos dietéticos que influyen en la salud de individuos y poblaciones. A través de esta, es posible caracterizar la

alimentación y detectar desequilibrios en el patrón de consumo que podrían afectar directa o indirectamente el desarrollo físico y cognitivo.

En el contexto infanto-juvenil, comprender los hábitos alimentarios es crucial, ya que en estas etapas se desarrollan las preferencias alimenticias y se establecen las bases de los hábitos alimentarios futuros. Además, una dieta inadecuada durante la infancia y la adolescencia puede favorecer la aparición temprana de problemas como la obesidad y otras enfermedades crónicas no transmisibles y, en casos más graves, alterar el crecimiento. Desde esta perspectiva, resulta esencial considerar las particularidades socioeconómicas y culturales que condicionan el establecimiento de estos patrones. Factores como el acceso limitado a alimentos saludables o la influencia de productos ultraprocesados pueden generar alteraciones en la salud nutricional. Por ello, los abordajes alimentarios deben ser contextualizados, contemplando tanto las características individuales como los determinantes sociales de la alimentación.

Finalmente, la combinación de la evaluación alimentaria con el análisis de indicadores antropométricos permite una visión más integral de los factores que influyen en el estado nutricional. Este enfoque integral resulta especialmente importante al explorar relaciones complejas, como la interacción entre los hábitos alimentarios, el contexto sociocultural y la predisposición genética a la obesidad, brindando herramientas esenciales para el diseño de políticas y acciones desde la salud pública. No obstante, la obtención de información detallada sobre el acceso a los alimentos en el hogar o el consumo alimentario individual puede ser larga y costosa, además de requerir un alto nivel de capacidad técnica tanto para la recopilación como para el análisis de los datos (Kennedy et al., 2013).

Para la evaluación alimentaria orientada a la caracterización de los patrones y hábitos alimentarios en relación con el estado nutricional, se emplean diversas herramientas metodológicas. Entre las más utilizadas se encuentra el Recordatorio de 24 horas (que permiten estimar la ingesta alimentaria del día previo) y los cuestionarios de frecuencia alimentaria, que facilitan el

relevamiento de la frecuencia de consumo de diferentes alimentos o grupos de alimentos a lo largo de un período determinado. A su vez, estas técnicas se complementan con indicadores cualitativos, como las escalas de diversidad alimentaria y herramientas orientadas a detectar conductas alimentarias específicas, como hábitos de consumo de alimentos ultraprocesados, las cuales resultan relevantes en la evaluación integral del estado nutricional.

Recordatorio de 24 horas

Como expresó Sabaté (1993), la estimación de la ingesta dietética conlleva obtener información sobre los alimentos consumidos por individuos o grupos. A nivel poblacional, la evaluación de la ingesta dietética proporciona información para caracterizar, estimar la frecuencia de consumo y establecer, si las hubiese, la distribución de dietas inadecuadas (Castell et al., 2015). En la planificación metodológica de estudios que incluyen encuestas alimentarias, la técnica de Recordatorio de 24 Horas es probablemente la estrategia preferida para estimar la ingesta de alimentos, grupos de alimentos y/o nutrientes (Ferrari, 2013).

El Recordatorio de 24 Horas o R24 es un método subjetivo, retrospectivo que consiste en la obtención de la ingesta dietética real de un individuo a través de una entrevista cara a cara o telefónica. El método consiste en la descripción y cuantificación precisa de la ingesta de alimentos y bebidas consumidas durante el día anterior o las 24 horas previas a la realización de la entrevista (Castell et al., 2015). Este método requiere de un entrevistador entrenado y un protocolo detallado y exhaustivo que tarda, en general, de 20 a 30 minutos para su realización en el cual se pregunta extensamente sobre el consumo y la forma de preparación de los alimentos (L. S. Majem & Barba, 2006; Martin-Moreno & Gorgojo, 2007).

Dependiendo del objetivo del estudio, los nutrientes de interés y el tamaño de la muestra, se requiere un mínimo de 2 a 5 R24 para establecer la ingesta habitual óptimamente administrados en distintos momentos del año para

capturar la variación estacional (Castell et al., 2015). En estudios poblacionales, se busca que las encuestas sean llevadas a cabo en el hogar de los individuos, facilitando cuantificar las medidas y corroborar la composición de los suplementos alimentarios y minerales (Majem & Barba, 2006).

En la mayoría de las situaciones, el entrevistado es el sujeto mismo de observación (Ferrari, 2013). Sin embargo, en los casos de niños o adultos con dificultades para recordar, se puede entrevistar a un familiar o cuidador (Gibson, 2005). En tal caso, los niños entre cuatro y ocho años deben ser interrogados en compañía del adulto a su cargo, aunque el encuestador siempre debe dirigir las preguntas al niño (Willett, 2012).

Diversidad alimentaria

Aunque el recordatorio de 24 horas es una herramienta ampliamente utilizada, su aplicación puede resultar limitada al depender de la memoria del encuestado y no reflejar posibles variaciones en el consumo a lo largo del tiempo (Sánchez & Cárdenas, 2023). Dadas estas limitaciones generales y a la existencia de correlación entre la mayor diversificación de la dieta y el estatus socioeconómico y la seguridad alimentaria del hogar (Hatløy et al., 2000; Hoddinott & Yohannes, 2002), la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) presentó, en su *Guía para medir la diversidad alimentaria a nivel individual y del hogar* (Kennedy et al., 2013), un instrumento de evaluación de bajo costo, rápido, fácil de usar y de cuantificar que recoge información sobre la calidad de la dieta, incluyendo todos los grupos de alimentos consumidos por un individuo o un grupo familiar.

En este manual se especifica que *la diversidad alimentaria es una medida cualitativa del consumo de alimentos que refleja el acceso de los hogares a una variedad de alimentos, así como una medida indirecta (proxy) de la adecuación de nutrientes de la dieta individual*. Este instrumento pretende reflejar la capacidad económica de un hogar para acceder a una variedad de alimentos y consiste en un puntaje de

diversidad alimentaria anexo a un apéndice con la clasificación de los productos alimenticios en grupos de alimentos (Kennedy et al., 2013). El cómputo de los puntajes para calcular el Índice se realiza en base a una adaptación propuesta por Swindale & Bilinsky (2006) en el Proyecto de Asistencia Técnica sobre Alimentos y Nutrición (FANTA).

Frecuencia de Consumo

La evaluación del estado nutricional constituye una componente esencial en estudios epidemiológicos. Entre las distintas herramientas metodológicas disponibles, las encuestas de frecuencia de consumo alimentario se han consolidado como un instrumento práctico y ampliamente utilizado para caracterizar los hábitos alimentarios tanto a nivel individual como poblacional.

Originalmente, este método fue diseñado para proporcionar información descriptiva de carácter cualitativo acerca de los patrones de consumo alimentario (Rodrigo et al., 2015). Sin embargo, con el avance de la investigación en nutrición y epidemiología, actualmente esta herramienta permite no solo identificar la frecuencia con la que se consumen determinados alimentos, sino también estimar la ingesta de nutrientes específicos mediante la incorporación de datos sobre el tamaño de las porciones habitualmente consumidas. Dependiendo de los intereses y objetivos de cada investigación, estos cuestionarios pueden centrarse en la evaluación de nutrientes o grupos de alimentos particulares, en hábitos dietéticos relacionadas con el riesgo de desarrollar enfermedades específicas, o bien en una valoración exhaustiva de múltiples nutrientes y patrones dentro de una población determinada (Majem et al., 2006; Thompson, 2008).

Entre las ventajas metodológicas que presentan las encuestas de frecuencia de consumo, se destaca la menor exigencia por parte del entrevistado en comparación con otros métodos de evaluación dietética, la baja probabilidad de alteración en el patrón de consumo habitual y la posibilidad de obtención de información acerca de la influencia de la variabilidad estacional e incluso

intersemanal en los hábitos alimentarios (Willett, 2012). Asimismo, constituyen una herramienta eficaz para clasificar a los individuos según su nivel de consumo, lo cual posibilita realizar comparaciones dentro de una población, identificar conductas de riesgo alimentario y orientar intervenciones nutricionales específicas. Resulta fundamental que las encuestas de frecuencia de consumo se encuentren adecuadas a las características culturales alimentarias y sociodemográficas de la población para la que fueron diseñadas (Willett, 1998).

CAPÍTULO IV

Genes de Predisposición a la Obesidad

Bases fisiológicas de la obesidad

El estudio de las determinantes genéticas de la obesidad requiere, en primera instancia, de una mayor comprensión de los mecanismos fisiológicos que regulan tanto la ingesta como el equilibrio energético. La compleja etiología de la obesidad se refleja en todos sus niveles, haciendo imposible reducirla a la concepción neta de solo el desbalance energético causado por variaciones en la ingesta. Esta condición es multifactorial e implica la intervención de sistemas biológicos complejos encargados en conjunto de la homeostasis metabólica.

Según esta perspectiva, la función de los genes involucrados en la predisposición a la obesidad solo puede entenderse a la luz de los procesos fisiológicos que regulan la ingesta, el gasto energético y el almacenamiento de nutrientes. Estos mecanismos, que en condiciones normales mantienen un equilibrio dinámico, pueden verse alterados por variaciones genéticas que afectan su regulación, dando lugar a una susceptibilidad diferencial a la obesidad en distintos individuos. El análisis de la genética de la obesidad, por tanto, debe partir del conocimiento de estos procesos fisiológicos para determinar cómo la variabilidad genética influye en su funcionamiento y contribuye al desarrollo de la enfermedad.

A continuación, se describirán las generalidades de la regulación del apetito y la saciedad como aspectos centrales en la determinación del balance energético.

Control neuroendocrino del apetito y la saciedad

El apetito y la saciedad, concebidos respectivamente como un fuerte deseo o necesidad de comer y como la condición de estar lleno o gratificado (Smith & Ferguson, 2008), se encuentran regulados de forma conjunta por los sistemas nervioso central (SNC) y autónomo (SNA). Estos desempeñan un papel fundamental en la regulación integrada de la ingesta de alimentos, en la que intervienen las señales de saciedad y el gasto energético, por lo tanto su

desregulación podría favorecer el aumento del peso corporal (Guarino et al., 2017).

La homeostasis del apetito y la saciedad requiere de la existencia de una red de señales que transmiten información desde los tejidos periféricos hacia el SNC, que integra y contribuyen a la regulación a corto y largo plazo del peso corporal (Cummings & Schwartz, 2003) en donde el cerebro sería el coordinador reconocido del comportamiento alimentario (Valassi et al., 2008).

En el año 1940, Hetherington y Ranson propusieron el rol que el hipotálamo desempeñaba en el control de la alimentación mediante lesiones infligidas en cerebros de roedores. Posteriormente, se describió que el hipotálamo contenía cuerpos celulares y axones que integran información desde fuentes periféricas, hormonales y centrales para la regulación de la ingesta: los núcleos arcuato (ARC), paraventricular (NPV), ventromedial (HVM), dorsomedial (HDM) y el área hipotalámica lateral (APL) (Lechan & Toni, 2016). Estos núcleos se comunican entre sí y se proyectan a zonas del tronco encefálico implicadas en la modulación de señales neuronales procedentes tanto del intestino como de señales circulantes que transmiten información sobre el estado nutricional de la comida ingerida y el estado metabólico (Smith & Ferguson, 2008).

En la sección siguiente se describirán generalidades acerca de la regulación neuroendocrina de la saciedad, en donde se ven implicadas señales periféricas que pueden clasificarse de acción corta (moduladores agudos de la saciedad en respuesta a los nutrientes ingeridos), y de acción prolongada (reguladoras del peso corporal y la adiposidad) (Guarino et al., 2017).

Regulación neuroendocrina de la saciedad a corto plazo

Este proceso se basa fundamentalmente en la emisión de señales que brindan información de la acumulación de alimentos y el tamaño de la ingesta. Estas señales, representadas en su mayoría por péptidos, se transmiten al SNC

mediante la integración de nervios periféricos (Marçal et al., 2004). Estas señales pueden clasificarse en dos tipos: factores metabólicos y péptidos gastrointestinales. De esta consideración surgen los dos principales mecanismos de regulación neuroendocrina a corto plazo: la distensión gástrica y la liberación de hormonas intestinales (Guarino et al., 2017).

En el primero de los casos, las neuronas aferentes vagales reciben información postprandial del tracto gastrointestinal por estimulación de mecanorreceptores en respuesta a la distensión gástrica (Ikramuddin et al., 2014). A su vez, por la misma vía se estimulan estas neuronas por la liberación de hormonas intestinales en respuesta a la composición nutricional de los alimentos o por acción de nutrientes específicos (Iwasaki et al., 2013; Scherer et al., 2011).

Actualmente, se ha reconocido que la acción de las hormonas intestinales sobre las neuronas aferentes vagales constituye un primer paso en el control de la llegada de nutrientes al intestino mediante la regulación de la ingesta de alimentos y el vaciado gástrico (Guarino et al., 2017). Por lo tanto, se considera que las hormonas intestinales y las neuronas vagales aferentes desempeñan un papel importante en la patogénesis de la obesidad (Dockray, 2014).

Entre las hormonas y péptidos más relevantes en esta señalización se encuentran la colecistoquinina, el péptido YY, el polipéptido pancreático, el péptido similar al glucagón tipo I, la bombesina y la somatostatina, entre otros.

Regulación neuroendocrina de la saciedad a largo plazo

Los factores implicados en la regulación a largo plazo se encargan fundamentalmente de controlar el almacenamiento de energía y el equilibrio energético (Larsen et al., 2003). Los elementos críticos en este sistema de control son las hormonas secretadas en proporción a la adiposidad corporal, incluidas la leptina y la insulina, y las dianas del SNC sobre las que actúan (Marçal et al., 2004). El proceso de regulación a largo plazo es redundante e integra profundamente las señales peptídicas y hormonales con las nerviosas para

minimizar el impacto de las fluctuaciones producidas por los factores de regulación a corto plazo.

En los seres humanos, la energía se almacena en el tejido adiposo blanco bajo la acción de la insulina y puede mobilizarse en un proceso en donde el SNA desempeña un papel clave. Como parte de este, el sistema nervioso contribuye vía simpática al aumento del gasto energético mediante la termogénesis del tejido adiposo y su influencia en el sistema cardiovascular, siendo la leptina un modulador importante en esta vía neuronal (Pandit et al., 2017). Adicionalmente, la lipólisis en este tejido se encuentra regulada por el mismo sistema en conjunción con la insulina, en una vía de retroalimentación que tiene a esta hormona como inhibidora (Gilgen et al., 1962).

En el SNC, los sitios sobre los que actúan las sustancias señaladoras periféricas responden a cambios en la masa grasa. Las respuestas oscilan desde aquellas que estimulan la ingesta de alimentos (favoreciendo el aumento de peso), como el eje hipotalámico del neuropéptido Y (*NPY*), hasta aquellas que conducen a una reducción de la ingesta de alimentos (favoreciendo la pérdida de peso), como el sistema hipotalámico leptina-melanocortina (Woods et al., 1998).

A continuación, se describirán diez marcadores genéticos (*CPE*, *SOCS3*, *GLP1R*, *NEGR1*, *AgRP*, *GNPDA*, *MC4R*, *TMEM18*, *GHRL*, *MC4R* y *FTO*) asociados con diferentes componentes de la etiología de la obesidad. Esta descripción se encuentra basada fundamentalmente en su identidad, ubicación en el genoma, relevancia biológica funcional, relación con el desarrollo de obesidad, interacción con otros genes y factores que regulan su expresión.

Genes involucrados en la regulación de la ingesta energética

FTO, gen asociado a la obesidad y adiposidad

FTO ha sido identificado como un gen importante que alberga variantes comunes con un impacto inequívoco en la predisposición a la obesidad y acumulación de grasa corporal a nivel poblacional (Frayling et al., 2007; Rendo

et al., 2009). Se localiza en la posición 16q12.2 y posee nueve exones (Zdrojowy-Wełna et al., 2014). El producto del gen *FTO* es una enzima n- metil ácido nucleico demetilasa que actúa en ADN y ARN de simple cadena y es miembro de la familia de oxigenasas Fe (II) y 2- oxoglutarato dependientes.

La enzima se expresa principalmente en el hipotálamo, pero también lo hace en otros tejidos, como los músculos, glándulas adrenales y tejido adiposo (Zdrojowy-Wełna et al., 2014). Desempeña un papel importante en el control de la homeostasis energética (Olszewski et al., 2009), desmetilación de ácidos nucleicos y lipólisis (Wahlén et al., 2008). En el núcleo arcuato del hipotálamo, los niveles de expresión del gen *FTO* se reducen en estado de ayuno e incrementan cuando se expone al individuo a una dieta rica en grasas. De esta forma, variaciones discretas en la expresión del gen influyen la ingesta de alimentos de forma inversa, la reducción en los niveles de expresión de *FTO* derivan en un incremento en el apetito y viceversa (Yeo & O'Rahilly, 2012).

No obstante, se ha establecido que estos cambios se producen independientemente de la leptina (Gerken et al., 2007). En general, el rol del gen *FTO* en la patogénesis de la obesidad se encuentra probado, pero su efecto es variable en diferentes grupos étnicos y, además, la predisposición genética (dada por la presencia de alelos particulares del gen) para el desarrollo de obesidad tiene un efecto más fuerte en el IMC en edades más tempranas (Zdrojowy-Wełna et al., 2014). En contraparte, en adultos mayores la asociación entre el gen *FTO* y el IMC es débil (Qi et al., 2008). A pesar de esto, se desconoce cómo la modulación del estatus de metilación de los ácidos nucleicos por este gen modifica la composición corporal (Aik et al., 2013).

Las variantes del gen *FTO* son consideradas como factores de riesgo (Zdrojowy-Wełna et al., 2014) y se encuentran presentes en una población estimada de un billón de personas en el mundo (Dina et al., 2007; Frayling et al., 2007; Yeo & O'Rahilly, 2012). Estas fueron inicialmente identificadas como uno de los factores conocidos más fuertes que predisponen a obesidad no

monogénica en humanos (Dina et al., 2007; Frayling et al., 2007). Mutaciones que causan pérdida de función en el gen *FTO* pueden causar retardo severo del crecimiento en humanos (Boissel et al., 2009; Fischer et al., 2009).

MC4R, receptor 4 de melanocortina

La leptina es una hormona secretada fundamentalmente en el tejido adiposo blanco que circula en el plasma en una concentración proporcional a la grasa corporal (Farooqi & O'Rahilly, 2009), puede atravesar la barrera hematoencefálica e interactuar con su receptor específico en el núcleo arcuato del hipotálamo, actuando como una señal indicadora de las reservas energéticas (Santos, 2009). A nivel del núcleo arcuato, la leptina disminuye la expresión de neuromoduladores de tipo orexogénicos, como el ARNm del neuropéptido Y (*NPY*) (Arraíz et al., 2014), pero también estimula la expresión de polipéptidos como la proopiomelanocortina (*POMC*), polipéptido que se expresa además en tejidos periféricos (glándula pituitaria, piel y folículo capilar) (Seeley et al., 2004).

El gen que codifica el precursor *POMC* produce dos clases diferentes de péptidos por una extensa escisión postraduccional: melanocortinas y β -endorfinas, que funcionan de forma diversa como hormonas y neuropéptidos. Entre los primeros, se incluyen la hormona adrenocorticotropina (*ACTH*) y las hormonas α , β y γ estimulantes de melanocitos (*MSH*), que median sus funciones a través de una familia de cinco receptores acoplados a proteína G: *MC1R*-*MC5R* (Cone, 2005). Los receptores *MC3R* y *MC4R* especialmente se expresan en regiones del SNC directamente relacionadas con el control del apetito (Santos, 2009). Las melanocortinas actuarían como ligandos endógenos del receptor 4 de melanocortina (*MC4R*). El gen *MC4R* se encuentra localizado en la posición 18q21.32.

El sistema central de melanocortina en los mamíferos es definido como una colección de circuitos del SNC que incluyen: (1) neuronas que expresan el neuropéptido Y (*NPY*) y la proteína relacionada al Agoutí (*AgRP*) o bien *POMC*

en el núcleo arcuato; (2) neuronas originadas en el núcleo comisural del tracto solitario que expresan *POMC* en el tronco encefálico y (3) targets de las neuronas *POMC* y *AgRP* que expresan los receptores *MC3R* y *MC4R* (Cone, 2005).

El núcleo arcuato del hipotálamo presenta dos tipos de poblaciones neuronales con altos niveles de expresión del receptor de leptina: las neuronas *POMC/CART*, que conducen señales anorexigénicas a través de los derivados de la proopiomelanocortina (*POMC*), y las neuronas *AgRP/ NPY*, que conducen señales estimuladoras de la ingesta a través del *NPY* y *AgRP* (Santos, 2009), la cual actuaría como un agonista inverso del receptor *MC4R*, promoviendo la ingesta de alimentos (Cone, 2005; Seeley et al., 2004).

Estudios subsiguientes demostraron que la haploinsuficiencia de *MC4R* en los humanos es la causa monogénica más común de obesidad severa, alcanzando al 5% de los casos (Farooqi et al., 2000; Vaisse et al., 2000).

AgRP, proteína relacionada al Agoutí

La proteína relacionada al Agoutí (*AgRP*, por sus siglas en inglés) es un neuropéptido de 132 aminoácidos cuyo nombre deriva de su homología (~25%) con la proteína de señalización Agoutí (Ollmann et al., 1997; Shutter et al., 1997). Este gen se encuentra localizado en la posición 16q22.1, posee cuatro exones y juega un rol principal en la homeostasis del peso corporal, interviniendo en el control del comportamiento alimentario a través del sistema central de la melanocortina (Argyropoulos et al., 2002).

La proteína *AgRP* se expresa fundamentalmente en el núcleo arcuato del hipotálamo, testículos y la glándula suprarrenal (Ollmann et al., 1997). En el primer caso, las neuronas que expresan esta proteína son especialmente importantes en la regulación del peso corporal. Son activadas con la privación de alimentos (Hahn et al., 1998; van den Top et al., 2004) y su sobreexpresión conduce a alimentación voraz, conllevando todas las características motivacionales y sensoriales del hambre (Krashes et al., 2011; Livneh et al., 2017).

El silenciamiento de la expresión de estas neuronas produce afagia (Gropp et al., 2005; Luquet et al., 2005). *AgRP* se ha caracterizado como un potente efector anabólico de la ingesta de alimentos (Schwartz et al., 2000), principalmente por antagonismo con los receptores 3 (*MC3R*) y 4 (*MC4R*) de melanocortina (Morton & Schwartz, 2001).

Las neuronas que expresan *AgRP* se encuentran reguladas por señales nutricionales que operan en diferentes escalas temporales (Beutler et al., 2020). En primera instancia, la leptina, secretada por el tejido adiposo en proporción a las reservas de grasa corporal, influye en la actividad las neuronas *AgRP* a largo plazo (Beutler et al., 2017; Pinto et al., 2004; van den Top et al., 2004; Vong et al., 2011). A corto plazo, resultan importantes las señales que indican consumo inminente o reciente de alimentos. La detección sensorial de alimentos en el entorno funciona como inhibidor inmediato de las neuronas *AgRP* (Betley et al., 2015; Mandelblat-Cerf et al., 2015). Al ingerir alimentos, se elude esta respuesta sensorial y se revelan señales adicionales desde el tracto gastrointestinal (Beutler et al., 2017; Su et al., 2017), desencadenadas por la detección de calorías o la activación de mecanorreceptores (Bai et al., 2019). En conclusión, en la acción de las neuronas *AgRP* se integran múltiples señales para estimar las necesidades energéticas del organismo.

Genes relacionados al control hormonal del apetito

GHRL, ghrelina

Este gen se encuentra localizado en la posición 3p25.3 y consta de cinco exones y cuatro intrones (Neary et al., 2004). Su producto, una hormona peptídica de 28 aminoácidos, es producida fundamentalmente a nivel del estómago (~60-70% de la secreción total) posterior al clivaje de su precursor de 117 aminoácidos (Abdalla, 2015). El porcentaje de secreción restante se corresponde con la producción en el intestino, con niveles menores fuera del tracto digestivo incluyendo el hipotálamo, la pituitaria, entre otros (Banerjee et al., 2004). La

ghrelina estimula la secreción de la hormona del crecimiento, el apetito y la ingesta de alimentos (Abdalla, 2015; Delporte, 2012).

Su relación con el desarrollo de obesidad se originó a partir de hallazgos realizados en roedores, en donde se demostró que la administración de esta hormona provoca un aumento de peso al incrementar la ingesta de alimentos y reducir la utilización de grasas (Tschöp et al., 2000). A partir de este estudio, en numerosos estudios de asociación de genoma completo (GWAS) se estableció la implicancia del gen de la ghrelina en la ingesta de alimentos, la homeostasis energética y el metabolismo lipídico en el desarrollo de la obesidad (Gueorguiev et al., 2009; Larsson et al., 2023; Li et al., 2014; Wittekind et al., 2021).

La ghrelina tiene una amplia gama de funciones, como la regulación de la ingesta de alimentos y el metabolismo energético, la estimulación de la secreción de ácido gástrico, la motilidad y la producción de proteínas pancreáticas (Kojima et al., 1999). Esta hormona es conocida como el único péptido orexogénico (Abdalla, 2015), es así que, al ingerir alimentos, se produce la liberación preprandial de ghrelina, con la subsecuente disminución posprandial al finalizar la ingesta (Al-Nbaheen, 2023; Martin et al., 2008). A corto plazo, la ghrelina interviene en la regulación de la ingesta de alimentos y a largo plazo del peso corporal mediante la disminución de la utilización de grasas (Castaneda et al., 2010).

Fisiológicamente, resulta importante mencionar que las neuronas que contienen ghrelina (en el núcleo arcuato) envían fibras eferentes que expresan *NPY* y *AgRP* para estimular la liberación de este péptido orexogénico (Abdalla, 2015). En este sentido, la ghrelina constituye una señal de hambre procedente de los tejidos periféricos, es así como, en ensayos experimentales, se estableció que la inyección exógena de ghrelina estimula las neuronas hipotalámicas y la ingesta de alimentos (Hewson & Dickson, 2000; Nakazato et al., 2001).

Cabe destacar que, en consonancia con lo explorado en la sección previa, la ghrelina inhibe la activación de las neuronas de *POMC* al aumentar la

frecuencia de liberación sináptica espontánea de ácido γ -aminobutírico (*GABA*) en ellas, en un patrón que representa un antagonismo funcional con la leptina (Abdalla, 2015). Esto confirma que el efecto orexogénico de esta hormona se encuentra mediado por la modulación específica de las neuronas *AgRP/NPY* y su efecto antagónico con la vía funcional de la leptina.

La frecuencia del polimorfismo de ghrelina más estudiado hasta la fecha (*rs696217*) fue del 8,6% en individuos con síndrome metabólico (Bing et al., 2005).

GLP1R, receptor de péptido similar al glucagón tipo 1

El gen que codifica al receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (*GLP1R*), se encuentra localizado en la posición 6p21.2 y consta de 14 exones. La proteína codificada por *GLP1R* es un receptor de clase 2 acoplado a proteínas G (Mayo et al., 2003) que se encuentra en numerosos tejidos, como el páncreas, los riñones, el corazón, los pulmones, los intestinos, la hipófisis, el endotelio, el sistema nervioso periférico y el SNC (Baggio, 2007). Naturalmente, esta expresión ubicua del receptor refleja las numerosas funciones fisiológicas que desempeña en el organismo.

Una de las más importantes es su papel como hormona incretina (Holst & Deacon, 2005). Este efecto designa el incremento en la secreción de insulina mediado por hormonas secretadas por el tracto gastrointestinal. Este rol se cumple mediante la unión del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) al receptor en los tejidos correspondientes. Este péptido, de 31 aminoácidos y derivado del gen proglucagón, es sintetizado y secretado principalmente por células localizadas fundamentalmente en el intestino (Eissele et al., 1992). Esta secreción se produce en respuesta a la ingesta de alimentos de forma bifásica: en una primera instancia a los 10-15 minutos seguida de una fase más larga que alcanza su punto máximo a los 30-60 minutos posterior a la ingesta (Herrmann et al., 1995).

GLP1 es un regulador fisiológico de la ingesta de alimentos y el apetito, incrementando con su expresión la saciedad y reduciendo el hambre, por lo tanto, tiene un efecto anorexigénico (Flint et al., 1998; Verdich et al., 2001). Como se ha comprobado experimentalmente en roedores y otros modelos animales, la inyección tanto central como periférica de agonistas del receptor ha producido un decrecimiento en la ingesta de alimentos (de Fonseca et al., 2000; Turton et al., 1996). En línea con sus efectos sobre la ingesta, la función como hormona incretina liga a *GLP1* con la fisiología de la insulina y la glucosa, en donde se ha podido encontrar que la síntesis post-ingesta de *GLP1* indirectamente reduce la secreción de glucagón en presencia de altos niveles de glucosa (Kreymann et al., 1987).

La expresión de este péptido se encuentra fuertemente involucrada con la homeostasis de la glucosa y tiene un amplio rango de efectos que contribuyen al control fino del balance energético, incluyendo la regulación de la ingesta y cómo la energía es usada y almacenada (Madsbad, 2014).

Genes relacionados al metabolismo y almacenamiento energético

TMEM18, proteína transmembrana 18

El gen *TMEM18*, localizado en 2p25.3, se expresa fundamentalmente en el cerebro, codificando una proteína de 140 aminoácidos con cuatro dominios transmembrana (Almén et al., 2010; Larder et al., 2017).

Inicialmente, se ha reconocido una fuerte asociación entre el IMC y una región del cromosoma 2, cercana a la posición del gen *TMEM18* (GIANT Consortium, 2009; Pei et al., 2014). Dado que se observó la implicación del gen en la migración de células madre neuronales es que se postuló su acción en el SNC (Jurvansuu et al., 2008). No obstante, no se podía concluir a partir de esta información si la expresión central de *TMEM18* se encontraba relacionada con la ingesta de alimentos o el peso corporal, y en qué sentido.

No fue hasta el año 2020 que Landgraf y colaboradores (2020) dilucidaron el mecanismo mediante el cual *TMEM18* promueve la adipogénesis. Este estudio asoció a *TMEM18* con la formación de adipocitos con la consecuente expresión de marcadores adipogénicos motivado por los hallazgos de la depleción en la expresión del gen en el tejido adiposo en pacientes adultos con obesidad (Rohde et al., 2014). Resulta importante mencionar que, al momento, casi todos los estudios tipo GWAS que tratan la contribución de *TMEM18* al riesgo de padecimiento de obesidad se han realizado en población obesa adulta (Thorleifsson et al., 2009), siendo el único antecedente de asociación con el IMC en población infantil el trabajo realizado por Zhao y colaboradores (2009).

Dada la estabilidad en la expresión tisular en diferentes modelos animales, se ha concluido que *TMEM18* tendría patrones diferenciales de expresión y regulación en comparación con otros factores neuroendocrinos asociados con la obesidad en donde destacarían estructuras evolutivas altamente conservadas que inducen su orientación hacia el núcleo celular (Almén et al., 2010). Usando vectores virales adenoasociados, Larder y colaboradores (2017) determinaron que la sobre-expresión de *TMEM18* conduce a una reducción en la ingesta de alimentos y un incremento en el gasto energético.

GNPDA2, glucosamina-6-fosfato desaminasa 2

Localizado en 4p12 y con un recuento de 8 exones, el gen *GNPDA2* codifica una enzima alostérica denominada glucosamina-6-fosfato desaminasa 2, que cumple un rol fundamental en el metabolismo de los carbohidratos al convertir la glucosamina-6-fosfato en fructosa-6-fosfato y amonio (Arreola et al., 2003).

Inicialmente, Zhao y colaboradores (2009) reportaron que diferentes variantes genéticas de *GNPDA2* se encuentran correlacionadas con el IMC en población europea tanto pediátrica como adulta (Zhao et al., 2011). Estudios posteriores orientados a la fisiología de estas alteraciones han documentado que la sobreexpresión de *GNPDA2* aumenta la adipogénesis, mientras que su

delección la suprime, proponiendo a *GNPDA2* como un gen relevante en el metabolismo de ácidos grasos y lípidos (Wu et al., 2019).

Del mismo modo que otros genes de predisposición a la obesidad, la expresión de *GNPDA2* es más elevada en el cerebro, particularmente en el córtex y el hipotálamo (GIANT Consortium, 2009). En modelos experimentales de obesidad inducida por la dieta, se concluyó que dietas elevadas en grasas conducían a menores niveles de expresión hipotalámica de *GNPDA2* (Gutierrez-Aguilar et al., 2012).

CPE, carboxipeptidasa E

El gen carboxipeptidasa E (*CPE*) se encuentra localizado en la posición 4q32.3 y consta de 9 exones. *CPE* codifica una proteína periférica de membrana que desempeña un papel fundamental en la biosíntesis de hormonas peptídicas y neuropéptidos (Fricker, 1988) dada su capacidad catalítica de residuos de aminoácidos C-terminales. Esta carboxipeptidasa se expresa gran medida en células endocrinas y neuronas peptidérgicas, células nerviosas que producen péptidos que actúan sobre sustratos neuronales (Fricker & Snyder, 1982; Hook & Loh, 1984).

Sin embargo, la función de *CPE* no se limita solamente a eso, sino que también ayuda a dirigir péptidos clave a sus destinos en diferentes vías de secreción celular. En esta línea, *CPE* sirve como receptor regulado de clasificación de la vía secretora para muchos péptidos, como la proinsulina, la proopiomelanocortina (*POMC*) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (Ji et al., 2017).

Como se ha tratado con anterioridad, los neuropéptidos de control del apetito, como *POMC*, deben escindirse en varios péptidos biológicamente activos, como la hormona estimulante de α - melanocitos y la β - endorfina, para inhibir la ingesta de alimentos. Este proceso de escisión se encuentra mediado por prohormonas convertasas como la pro-proteína convertasa 1 y 2, la peptidil

α -amida mono-oxigenasa y *CPE* (Pritchard & White, 2007). La importancia de la función enzimática de la carboxipeptidasa E es tal que se han detectado, en estudios de *knock-out* génico en roedores, múltiples endocrinopatías ligadas a infertilidad, diabetes y obesidad (Cawley et al., 2004).

Genes relacionados a la sensibilidad a la insulina

SOCS3, supresor de la señalización de citoquinas 3

El supresor de la señalización de citoquinas 3 (*SOCS3*) se encuentra localizado en la posición 17q25.3 y consta de 10 exones. *SOCS3* codifica un miembro de la familia de inhibidores de *STAT* inducido por *STAT* (Transductor de Señal y Activador de Transcripción, por sus siglas en inglés). Este tipo de proteínas participan en la señalización celular y regulan la expresión génica en respuesta a estímulos extracelulares (citoquinas y factores de crecimiento) (Krebs & Hilton, 2001).

La familia *SOCS* comprende ocho proteínas que pueden unirse a residuos fosforilados de tirosina de receptores de citoquinas o *JAK* (quinasas Janus), bloqueando su capacidad para activar vías de señalización intracelular o conduciéndolas a la degradación proteasomal (Howard & Flier, 2006). Entre estas proteínas, *SOCS3* resulta importante en la regulación de la homeostasis inmune, generando su disfunción, una gran variedad de trastornos y enfermedades, incluyendo autoinmunes, inflamación y cáncer (Yin et al., 2015). A su vez, también se ha establecido que la expresión de *SOCS3* se ve inducida por la angiotensina II, hormona que modula la expresión de *SOCS3* por retroalimentación positiva (Calegari et al., 2003). Considerando que la angiotensina II interviene en el control de la presión arterial y la contractilidad cardíaca (Ferrario, 2006) es que se ha asociado por primera vez a *SOCS3* a una de las comorbilidades de la obesidad.

En consonancia con esto, numerosos estudios han encontrado un incremento en la expresión de *SOCS3* en tejidos de animales obesos (Palanivel et

al., 2012; Pedroso et al., 2014; Zampieri et al., 2016). A su vez, también se ha demostrado que *SOCS3* inhibe la acción de hormonas implicadas en la homeostasis del metabolismo energético, como la leptina y la insulina (Howard & Flier, 2006; Lubis et al., 2008; Zhou & Rui, 2013).

Como se trató anteriormente, la leptina participa en la homeostasis de la glucosa y la regulación endocrina (Klok et al., 2007). En individuos obesos, se observaron valores de insulina reducidos que, en sinergia con la inhibición adicional causada por la sobreexpresión de *SOCS3*, conduce a una disminución de la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo (Guo, 2014). Asimismo, en individuos obesos se han detectado elevados niveles de leptina, lo que sugiere un estado de resistencia (Shimizu et al., 2007).

Al respecto de esto último, resulta de gran interés mencionar que se han descrito dos mecanismos que explicarían el desarrollo de esta resistencia: (1) la saturación del transporte de leptina través de la barrera hematoencefálica y, (2) la transducción crónica de la señal de esta hormona causada por sus niveles elevados, aumentando la expresión de reguladores de retroalimentación negativa.

La señalización inducida por la leptina vía *STAT3* activa rápidamente el regulador de retroalimentación negativa *SOCS3*, que inhibe la transducción de señales inducida por la hormona. En condiciones de obesidad, el aumento de la leptina circulante basal podría incrementar la actividad basal de la señalización *LEPRb/STAT3* en las neuronas del SNC (Wunderlich et al., 2013). Finalmente, Howard y colaboradores (2004) determinaron que la haploinsuficiencia de *SOCS3* aumentaría la señalización hipotalámica *in vivo*, lo que le conferiría un papel central de este inhibidor en la determinación de la sensibilidad central a la leptina, pudiendo también podría influir en la homeostasis energética a través de otros mecanismos hasta ahora desconocidos.

Genes relacionados al desarrollo neuronal

NEGR1, regulador de crecimiento neuronal 1

El regulador de crecimiento neuronal 1 (*NEGR1*) se encuentra localizado en la posición 1p31.1 del cromosoma 1 y consta de 10 exones. Su producto es una proteína de adhesión celular anclada a la membrana que pertenece a la familia de las inmunoglobulinas y que se encuentra involucrada en el desarrollo neuronal y plasticidad sináptica (Boender et al., 2014).

NEGR1, también conocido como neurotractina, se encuentra entre las primeras variantes comunes asociadas con el IMC (Speliotes et al., 2010; Thorleifsson et al., 2009). Esta característica se deriva, en primera instancia, por su fuerte expresión en el núcleo arcuato y el hipotálamo ventromedial (centro de la saciedad), regulándose positivamente posterior a una restricción de alimentos (Boender et al., 2012). Análisis experimentales llevados a cabo en roedores con *knock-out* de *NEGR1* mostraron una disminución del peso corporal y una alteración de la regulación del equilibrio energético (Lee et al., 2012).

Como ocurre con la mayoría de los genes de predisposición a la obesidad, la función de *NEGR1* en su etiología no ha sido determinada exhaustivamente (Boender et al., 2014). Algunos autores reportaron que *NEGR1* regularía procesos celulares de crecimiento neuronal y formación de sinapsis (Hashimoto et al., 2009) que, según el contexto celular, podrían dimerizarse diferencialmente y causar cambios en el balance energético, dada su influencia en la organización sináptica (McNamee et al., 2002; Sternson et al., 2005).

En relación con esto último, dado que *NEGR1* se encuentra anclado a la membrana a través de un grupo glicosilfosfatidilinositol (*GPI*), se ha propuesto su relación con la regulación del colesterol intracelular presente en las balsas lipídicas (Viola & Gupta, 2007), unas estructuras altamente dinámicas enriquecidas en proteínas ancladas con *GPI* (Patra, 2008). Para poner a prueba esta hipótesis, Kim y colaboradores (2017) trabajaron con ratones deficientes en

la expresión de *NEGR1*, a partir de fibroblastos embrionarios de ratones *NEGR1 knock-out* y demostraron que *NEGR1* aumentaría la estabilidad de la proteína *NPC2* (transportador intracelular de colesterol 2), implicada en la regulación del transporte endosomal de colesterol. Estos autores, al dosar el nivel intracelular total de colesterol detectaron valores casi 1,5 veces más elevados en las células de los roedores.

CAPÍTULO V

Epidemiología de la Obesidad

La obesidad se ha consolidado como uno de los problemas de salud pública más relevantes a nivel mundial. Como se ha desarrollado en los Capítulos anteriores, este fenómeno resulta de la interacción compleja entre factores biológicos, genéticos, socioambientales y culturales entre otros, cuyos efectos se reflejan tanto en la composición corporal individual como en los indicadores de salud poblacional. En este contexto, resulta fundamental comprender no solo los mecanismos implicados en su etiología, sino también su frecuencia y distribución en distintas poblaciones y territorios.

En este Capítulo se aborda la epidemiología de la obesidad con el propósito de contextualizar la problemática a partir de datos actualizados, considerando distintas escalas geográficas y grupos etarios. Además, se analizan las tendencias en las últimas décadas, que han configurado un escenario preocupante, con especial impacto en poblaciones vulnerables como la infanto-juvenil. Este análisis permitirá dimensionar el alcance del problema en el área de estudio y brindar un marco referencial para interpretar los hallazgos obtenidos en esta tesis doctoral.

La obesidad en el mundo

En el año 2008, la OMS reconoció, mediante el término *globesity*, el carácter pandémico que la obesidad había adquirido (WHO, 2017b), evidenciando así la transición nutricional acaecida en las últimas décadas, que había permanecido oculta debido a las altas prevalencias de desnutrición existentes hasta ese momento. Dada la intensidad del proceso de transición, la prevalencia de obesidad muestra una marcada y constante tendencia secular positiva en todos los grupos etarios (Atalah et al., 1999), afectando a la mayoría de los países en todos los estratos socioeconómicos. Asimismo, este incremento varía por factores étnicos y socioeconómicos (Kumar & Kelly, 2017), resultando más significativo en poblaciones de bajos ingresos (WHO, 1995).

Entre los años 1975 y 2016, se ha triplicado la prevalencia de obesidad en población adulta (WHO, 2017a), afectando a más de 650 millones de personas a las que se suman más de 1900 millones de personas con sobrepeso (NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Posteriormente, para el año 2022 y en aproximadamente 150 países, esta misma red global analizó de forma conjunta la ocurrencia de obesidad e insuficiencia ponderal para ambos sexos. En la mayoría de los países analizados, la prevalencia de obesidad fue superior a la de insuficiencia ponderal (Phelps et al., 2024).

En el caso de la población infanto-juvenil, se reportaron incrementos en la ocurrencia de sobrepeso y obesidad que, a pesar de haberse estabilizado en muchos países de ingresos elevados, alcanzaron las cifras registradas para la población adulta. Para el año 2019 (WHO, 2020) la OMS reportó que alrededor de 41 millones de niños de 0 a 5 años fueron declarados clínicamente obesos. Para el año 2024, solamente la prevalencia de sobrepeso en este estrato etario alcanzó los 35 millones de niños (WHO, 2024). En este mismo reporte, la OMS declaró que, ya para el año 2022, el estrato etario de 5 a 19 años alcanzó los 390 millones de niños y adolescentes con sobrepeso, de los cuales 160 millones eran obesos. Complejizando el panorama, aproximadamente la mitad de estos niños sufrían problemas respiratorios a causa de su condición nutricional.

Es así como la OMS ha planteado a los gobiernos de todo el mundo el reto de evitar el incremento en la prevalencia de obesidad para el año 2025, con el objetivo de prevenir la muerte prematura por las cuatro enfermedades no transmisibles más comunes: las cardiovasculares, diabetes, cáncer y respiratorias crónicas.

Situación latinoamericana y argentina

A nivel regional, América Latina no ha sido ajena a los cambios mundiales acaecidos ante la transición epidemiológica y nutricional. Factores como el crecimiento poblacional y el desarrollo social, así como la alteración en los

patrones de alimentación y disminución de la actividad física han favorecido el establecimiento de un entorno obesogénico, aumentando la ocurrencia de sobrepeso y obesidad (Miranda et al., 2013; Uauy et al., 2001). Siguiendo el mismo patrón que en el resto del mundo, estas prevalencias incrementadas también se pueden observar en los niveles socioeconómicos y educativos más bajos (Abúndez et al., 2012; Galante et al., 2015).

La información disponible para Latinoamérica indica una prevalencia de obesidad en adultos cercana al 24%, proporción que casi duplica el 13,2% encontrado a nivel mundial (Barría & Amigo, 2006). Estos mismos autores analizaron la situación en Argentina, Uruguay, Perú, Paraguay, Colombia y México donde más de la mitad de la población adulta presentó sobrepeso y el 15% obesidad.

En la población infantil, los estudios realizados en niños menores de 5 años, a partir de los datos recopilados por la Base de Datos Mundial sobre Crecimiento Infantil y Malnutrición de la OMS entre 1990 y 2011, reportaron una prevalencia de obesidad del 7,5%, valor que supera ampliamente el promedio mundial estimado (~5,9%) (Black et al., 2013; de Onis et al., 2010).

En el contexto nacional, si bien existen diferencias metodológicas en cuanto a población objetivo y estrategias de relevamiento, la literatura indica que la Argentina presenta una prevalencia de obesidad adulta comparable a la estimada para otros países de la región (Bischops et al., 2023; Galante et al., 2015). No obstante, a pesar de haberse desarrollado durante las últimas décadas diversos estudios epidemiológicos orientados a valorar el estado nutricional de la población, hasta hace algunos años no se contaba con un estudio de alcance nacional.

En este sentido, la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, ejecutada por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina y el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC), significó un avance sustancial en la generación de información válida y actualizada sobre factores de riesgo y prevalencia de

enfermedades crónicas no transmisibles (hipertensión, diabetes y obesidad, entre otras) en población adulta residente en áreas urbanas de 5.000 o más habitantes. Mediante la ENFR, se buscó disponer de evidencia que oriente la toma de decisiones en salud pública y favorezca el diseño de intervenciones preventivas (Ferrante et al., 2011). A nivel nacional, este relevamiento mostró que el 49,1% de la población general presentó exceso de peso, compuesto por 34,5% de sobrepeso y 14,6% de obesidad. En algunas provincias, por su parte, este exceso de peso alcanzó el 58% aproximadamente (Galante et al., 2015).

Para la población infanto-juvenil, la información oficial proviene de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). Del mismo modo que la ENFR, la ENNyS fue planteada como un relevamiento a nivel nacional que aporta información sobre diversos aspectos vinculados con la nutrición y la salud de la población argentina. Evalúa dimensiones como la frecuencia de consumo de alimentos, hábitos alimentarios, ingesta de alimentos y nutrientes mediante recordatorio de 24 horas. Además, incluye aspectos relacionados con la alimentación en entornos escolares, políticas alimentarias, entre otros. Asimismo, la encuesta incorpora mediciones antropométricas y determinaciones bioquímicas, que permiten valorar el estado nutricional de la población (Durán et al., 2009; Mangialavori et al., 2010).

La segunda edición de la ENNyS reportó que, en los niños menores de 5 años, la prevalencia de sobrepeso alcanzó al 10% de la población estudiada, mientras que fue de 3,6% para la obesidad. Teniendo en cuenta el grupo de 5 a 17 años, la proporción de sobrepeso y obesidad fue del 20,7 y 20,4%, respectivamente (Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación, 2019).

A su vez, estudios particulares como el realizado por de Onis y Blössner (2000) en población preescolar informaron que Argentina es uno de los países latinoamericanos con mayor prevalencia de obesidad, alcanzando el 7,3%. En nuestro país, al considerar el exceso de peso, estas cifras en población pediátrica ascienden hasta el 41% (Durán et al., 2009).

Además de la información oficial de las encuestas nacionales, se han desarrollado numerosas investigaciones en distintos contextos y entornos poblacionales. Entre ellas, se destaca el primer estudio multicéntrico desarrollado en Argentina por Oyhenart y colaboradores (2008) en seis provincias argentinas (Jujuy, Catamarca, Chubut, Mendoza, La Pampa y Buenos Aires). Esta investigación, en donde se utilizó un criterio unificado para la categorización y análisis del estado nutricional, reportó una disminución progresiva en las prevalencias de bajo peso respecto de las cifras registradas en estudios previos. Asimismo, se identificaron patrones a mayor escala, observándose diferencias regionales con una variación clinal en las prevalencias de malnutrición, registrándose una mayor proporción de individuos con exceso de peso en las regiones centro y sur del país.

Asimismo, se llevaron a cabo trabajos en contextos de pobreza (Cordero & Cesani, 2018; Longhi & Tuñón, 2023; Navazo et al., 2018; Orden et al., 2005; Oyhenart et al., 2007) y en sectores caracterizados por niveles socioeconómicos altos (Botterón et al., 2005). También se abordaron investigaciones de su prevalencia conjunta con enfermedades cardiovasculares (Holownia et al., 2023; Zonta et al., 2011) y sobre la tendencia secular y el impacto estimado de estas variables a largo plazo (Cardone et al., 2010; Orden et al., 2021).

En todas estas investigaciones se reportaron resultados consistentes en relación con la prevalencia de sobrepeso y obesidad, destacándose tanto los elevados valores observados como su incremento sostenido a lo largo del tiempo.

Estado de la obesidad en el Noroeste Argentino y Jujuy

La situación epidemiológica en el NOA adquiere mayor relevancia si se considera que esta región ha mostrado históricamente elevados índices de pobreza e inseguridad alimentaria, coexistiendo cuadros de desnutrición y obesidad en una misma población (Calvo & Aguirre, 2005; Cordero et al., 2023; Ortale & Santos, 2019). Este contexto, de incremento en la prevalencia de exceso

de peso en regiones económicamente desfavorecidas, fue tratado bajo el paradigma de *obesidad en la pobreza* (Peña & Bacalao, 2006).

En población adulta, a partir de la 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, Andrade y colaboradores (2022) reportaron una prevalencia de exceso de peso que alcanzó el 65%, siendo mayor en ambos sexos que lo establecido para el total nacional. Por su parte, la ENNyS mostró que las provincias del NOA (Jujuy, Salta, Tucumán, Catamarca, La Rioja y Santiago del Estero) presentan prevalencias de sobrepeso y obesidad infantil por encima de la media nacional, con valores que en algunos casos superan el 15% de obesidad en niños y adolescentes de 5 a 17 años (Linetzky et al., 2011).

También se destacan trabajos como el ejecutado por Lomaglio (2012), en donde se trató el impacto de la transición nutricional sobre el crecimiento y la composición corporal en el Noroeste Argentino. Esta autora enfatizó en los indicadores de desarrollo humano articulados con la creciente evolución hacia la obesidad. En esta línea, también se indagó acerca de la diversidad y la calidad de la dieta en poblaciones de la región (Mesa et al., 2012).

Asimismo, atendiendo a las particularidades geográficas de la región, se desarrollaron investigaciones en poblaciones de altura (Bejarano et al., 2013; Martínez et al., 2018; Menecier & Lomaglio, 2021; Meyer, 2013; Pacheco Agüero et al., 2025). En estos estudios se reportó el incremento en las prevalencias en los individuos que viven en estos ambientes, enfatizando en el avance de la transición nutricional como factor tractor del aumento de peso. A su vez, también se denotó que, en poblaciones de altura, se incrementaría la asociación del IMC como factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial.

Además de las investigaciones realizadas a nivel regional, resulta relevante enfatizar en aquellas realizadas en diferentes provincias del NOA, como Catamarca (Lomaglio et al., 2005; Menecier & Lomaglio, 2021; Padula & Salceda, 2013), Salta (de Trogliero & del Carmen Morasso, 2002; Gotthelf & Rivas, 2016; Tempestti et al., 2015) y Tucumán (Cordero et al., 2023; Longhi et al., 2022;

Salazar-Burgos & Oyhenart, 2021). En todos estos trabajos, resultó común el incremento sostenido en las prevalencias de sobrepeso y obesidad, siendo aún mayores tanto en contextos socioeconómicos desfavorecidos como en situaciones de ausencia de asistencia alimentaria.

En particular, en la provincia de Jujuy, se han llevado a cabo numerosas investigaciones mediante relevamiento de datos primarios y la utilización de bases de datos secundarios que han reportado elevadas prevalencias de exceso de peso (~50%), siendo el sobrepeso, uno de las categorías más prevalentes (~30%) en niños y adolescentes (Meyer, 2013; Romaguera et al., 2008; Vilca et al., 2022).

Del mismo modo que las investigaciones realizadas a nivel nacional, en la provincia de Jujuy se ha generado una amplia producción científica que aborda diversas temáticas relacionadas con el estado nutricional poblacional y como factor de riesgo. Destacan los trabajos en población general realizados por Andrade y colaboradores (2022) así como estudios que abordaron la obesidad como factor de riesgo de enfermedades cardiometabólicas (Bustamante et al., 2019, 2020).

A su vez, también se desarrollaron estudios que valoraron el exceso de peso como componente del fracaso antropométrico (Bejarano et al., 2014; Bustamante et al., 2019; Vilca & Bejarano, 2020), o relacionado tanto con otras metodologías como el somatotipo (Andrade et al., 2023), como con la composición corporal grasa (Román et al., 2022). A este respecto, dadas las particularidades de la provincia, también se abordó la variación altitudinal en las prevalencias de sobrepeso y obesidad (Andrade et al., 2023; Dipierri et al., 2008; Romero et al., 2005). Finalmente, también se desarrollaron investigaciones en población deportiva (Vilca et al., 2022) y en contexto de emergencia sanitaria (Bustamante et al., 2024).

En estas investigaciones, de forma similar a aquellas conducidas a nivel nacional, se reportó un incremento en las prevalencias de sobrepeso y obesidad

alarmante en términos epidemiológicos. A su vez, se evidenció una tendencia a la homogeneización del patrón clinal anteriormente reportado por Oyhenart y colaboradores (2008) y, al emplear al IMC en conjunto con técnicas más parametrizadas como el somatotipo, a una atenuación de la variación altitudinal favoreciendo los fenotipos de malnutrición por exceso.

Las cifras y tendencias epidemiológicas presentadas en este Capítulo no solo evidencian la magnitud del problema del exceso de peso en diferentes escalas geográficas, sino que también subrayan la necesidad de profundizar en la comprensión de los factores que intervienen en la génesis y perpetuación de esta condición. En particular, en la provincia de Jujuy, confluyen condicionantes biológicos, ambientales, socioeconómicos y culturales particulares que hacen prioritario disponer de estudios locales que permitan caracterizar con mayor precisión no solo la prevalencia actual de obesidad, sino también los componentes etiológicos que la subyacen.

En este sentido, la presente tesis doctoral buscar contribuir a un conocimiento poco explorado en la región: la influencia de factores genéticos en la predisposición a la obesidad en niños y adolescentes. Al integrar el análisis antropométrico, ambiental y genético, esta investigación busca aportar información relevante que permita no solo dimensionar el problema desde una perspectiva integral, sino también orientar futuras estrategias de prevención y detección adaptadas a las características de la población infanto-juvenil de San Salvador de Jujuy.

OBJETIVOS

Objetivo General

Contribuir al conocimiento de los factores genéticos que operarían en la etiología del exceso de peso desde una perspectiva integral a través del análisis de la influencia de diferentes variantes genéticas predisponentes y patrones alimentarios sobre el estado nutricional y la composición corporal de niños, adolescentes y sus progenitores en San Salvador de Jujuy.

Objetivos Específicos

*Evaluar la composición corporal y el estado nutricional de niños, adolescentes y sus progenitores por sexo a partir de la valoración antropométrica centrada en el componente adiposo.

*Caracterizar el ambiente obesogénico en términos de la alimentación y la diversidad de la dieta con énfasis en el consumo de alimentos procesados y ultraprocesados teniendo en cuenta el contexto socioeconómico familiar.

*Analizar las variantes genéticas asociadas a la predisposición al exceso de peso en la muestra en estudio mediante la identificación de genotipos homocigotas y heterocigotas y el cálculo de las frecuencias alélicas de dichas variantes.

*Evaluar la asociación de las variantes alélicas estudiadas y el riesgo de padecer exceso de peso a través de un diseño de base familiar, de tríos de caso-progenitores.

*Diseñar un protocolo específico para la detección de variantes alélicas descritas como factores de riesgo para el exceso de peso en población infanto-juvenil.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestra y tamaño muestral

Se realizó un muestreo no probabilístico de conveniencia o intencional. La muestra consistió en, siempre que fuese posible, tríos completos (caso, madre y padre) o, en su defecto, de duplas (caso, madre o padre). Fueron considerados casos todos los niños de 2 a 16 años de ambos sexos con diagnóstico de exceso de peso (sobrepeso u obesidad).

El reclutamiento fue realizado a partir de dos fuentes: (1) pacientes asistentes al Hospital Materno Infantil “Dr. Héctor Quintana” (Av. José Hernández 624, San Salvador de Jujuy) y (2) familias asistentes a comedores comunitarios relevados como parte de la ejecución del proyecto “*Malnutrición y seguridad alimentaria en población vulnerable que asiste a comedores comunitarios de San Salvador de Jujuy*”. Este último es un proyecto de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Católica de Santiago del Estero- Departamento Académico San Salvador (SeCyT-UCSE DASS).

En el primer caso, los pacientes provenían del Programa de Abordaje Integral de la Obesidad Infantil, dependiente del Ministerio de Salud de Jujuy y desarrollado en el Hospital Materno Infantil. La coordinación y atención de los pacientes estuvo a cargo inicialmente por el Departamento de Endocrinología y Nutrición y, posteriormente, por el Servicio de Nutrición. Estas dependencias realizaron la evaluación clínica de los pacientes y los derivaron a la Unidad de Genética Médica del Hospital siguiendo los criterios de inclusión y exclusión abajo expuestos.

En el segundo caso, los pacientes fueron relevados en tres comedores comunitarios de la ciudad de San Salvador de Jujuy que forman parte del programa “Abordaje Comunitario, Proyecto PNUD ARG 20/004, Plan Argentina contra el Hambre, Ministerio de Desarrollo Social de la Nación”.

El tamaño muestral estimado para detectar un riesgo dos veces mayor de padecer la obesidad, teniendo en cuenta que la frecuencia de los alelos

minoritarios es de 20 % y con un poder de prueba del 80 %, fue de 315 individuos (Gauderman, 2002).

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron únicamente aquellas familias en las que todos sus integrantes aceptaron participar voluntariamente en la investigación. Fueron considerados como casos, todos los niños y adolescentes de 2 a 16 años con diagnóstico de exceso de peso (sobrepeso u obesidad) evaluado antropométricamente. Se emplearon como criterio diagnóstico los puntos de corte dispuestos por la OMS (de Onis et al., 2007), que especifican al sobrepeso como comprendido entre 1 y 2 puntajes z del IMC, mientras que la obesidad corresponde a puntajes z del IMC superiores a 2. Todos los tríos o duplas incluyeron al caso, quienes no guardan relación de parentesco entre sí.

Se excluyeron del estudio a todas aquellas personas que padecían anomalías cromosómicas (síndromes de Prader- Willi, Bradet- Biedl, Alström, Cushing, osteodistrofia hereditaria de Albright, deficiencia aislada de la hormona de crecimiento, retraso mental sindrómico ligado al cromosoma X y otras) o que se encontraban bajo tratamiento con glucocorticoides. Esta evaluación fue realizada por las dependencias del Hospital para la admisión de los pacientes al Programa de Abordaje Integral de la Obesidad Infantil.

Relevamiento antropométrico

Las variables antropométricas registradas fueron clasificadas de la siguiente forma:

- 1- Medidas antropométricas básicas: talla (T), peso (P);
- 2- Perímetros: de cintura (PCI) y cadera (PCA);
- 3- Pliegues adiposos subcutáneos: tricípital (PT), bicipital (PB), subescapular (PSE) y suprailíaco (PSI).

El peso (kg) fue relevado en una balanza digital de bioimpedancia (Tanita TBF-300A) con una variación de 50 g; la talla (cm), se registró con un antropómetro (precisión 1 mm); el PCI y PCA (cm) fueron medidos con una cinta antropométrica metálica, flexible e inextensible (precisión 1 mm); los pliegues adiposos subcutáneos (mm) se relevaron con un plicómetro metálico Faga (precisión de 0,1 mm).

Para garantizar la estandarización de las mediciones, su evaluación y registro se realizó empleando material homologado y debidamente calibrado de acuerdo con los protocolos recomendados por la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK) (Esparza-Ros, et al., 2019) y la Sociedad Argentina de Pediatría (Lejarraga, et al., 1986).

Siguiendo estas recomendaciones, las medidas anatómicas bilaterales se relevaron siempre en el lado derecho del cuerpo, al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas en el grosor de los pliegues de ambos lados, sin importar el posible desarrollo unilateral del hueso o el músculo (Esparza-Ros, et al., 2019). Las medidas antropométricas peso y talla fueron relevadas sin calzado, con la menor cantidad de ropa posible. Para el peso, se estimó previamente el peso promedio de la vestimenta habitual mediante la pesada de diferentes conjuntos de ropa, y este valor se descontó de manera estandarizada en todas las mediciones.

Todos los antropometristas participantes en el relevamiento fueron debidamente capacitados y certificados por el ISAK y tuvieron un período de entrenamiento en una prueba piloto del protocolo de muestreo. Para garantizar la comodidad de las personas participantes, se contó con la presencia de antropometristas de ambos sexos en todo momento y de estaciones privadas para esta instancia.

La información antropométrica fue relevada en una Planilla básica de recolección de datos (Anexo 5).

Relevamiento de la composición corporal por bioimpedancia

La estimación de la composición corporal se realizó mediante una balanza Tanita TBF-300A (precisión 100 g). Esta báscula tiene una frecuencia de medición de 50 kHz, con electrodos de metal y un estilo de medición pie a pie, con un rango de tolerancia de peso de hasta 200 kg, por lo que puede evaluar tanto adultos como niños.

Se monitorearon los siguientes parámetros: peso (kg), porcentaje de grasa (%), tasa metabólica basal (kJ y kcal), impedancia (Ω), masa grasa (kg), masa magra (kg), agua corporal total (kg). Para realizar la evaluación, la balanza solicita la especificación del tipo corporal de las personas a evaluar (normal o atlético/a), el sexo (femenino/ masculino) y la edad.

La información de composición corporal por bioimpedancia fue relevada en la Planilla básica de recolección de datos (Anexo 5).

Obtención de muestras biológicas

Como parte del protocolo de trabajo se obtuvieron muestras de saliva para extracción de ADN y genotipificación de variantes polimórficas de marcadores de predisposición a obesidad. Las variantes analizadas fueron, en todos los casos, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés).

Las muestras de saliva de los casos fueron obtenidas por triplicado mediante hisopado de la mucosa yugal con cepillos endometriales estériles y almacenados en tubos de centrífuga de 15 ml. En el caso de los padres, las muestras de saliva se llevaron a cabo mediante salivación directa en un tubo de centrífuga de 50 ml, este proceso fue realizado en su totalidad por la persona evaluada, a quien se le brindaron instrucciones para realizar el cerrado del tubo y minimizar el riesgo de contaminación. El relevamiento biológico tanto para los casos como sus progenitores fue realizado utilizando guantes estériles de látex y las muestras fueron conservadas en una solución de etanol-metanol 50:50 hasta realizar la extracción de ADN.

En las secciones subsiguientes se tratarán los procedimientos ejecutados para el procesamiento de las muestras de saliva, desde la extracción de ADN hasta el diagnóstico molecular de las variantes y genotipificación. Todos estos procedimientos fueron realizados íntegramente en el Laboratorio de Genética Molecular Poblacional del Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE) en la ciudad de La Plata, Buenos Aires.

Extracción de ADN

Previo a la ejecución del protocolo de extracción de ADN, se retiraron los cepillos endometriales de los tubos de centrifuga de 15 ml, verificando la decantación del material biológico de los casos en el fondo de este. Para las muestras parentales, el contenido de los tubos de centrifuga de 50 ml se trasvasó a tubos de centrifuga estériles de 15 ml.

Se utilizó el protocolo *Cotton Swab* de extracción de ADN *in-house* que consta de los siguientes pasos:

- 1- Centrifugar a 10°C, 3500 rpm, durante 10 minutos. Descartar el sobrenadante.
- 2- Resuspender en *buffer TE* (Tris HCl 1 M- EDTA 0,5 M en proporción 5:1).
- 3- Centrifugar a 10°C, 3500 rpm, durante 10 minutos. Descartar el sobrenadante.
- 4- Agregar 300 µl de *buffer de digestión* (NaCl 100 mM, Tris-HCl 50 mM, SDS 1%, EDTA 50 mM pH 8,0) y 30 µl de *proteínasa K* 10 mg/ml.
- 5- Incubar 1 h a 55°C con agitado a 400 rpm.
- 6- Homogeneizar la muestra en un vórtex.
- 7- Incubar la muestra digerida durante la noche a 37°C.
- 8- Agregar 300 µl de *LiCl* 5 M, posteriormente agitar en bandeja rocker durante 10 minutos.

- 9- Adicionar de 600 μ l de SEVAG (cloroformo, alcohol isoamílico en proporción 24:1), posteriormente agitar en bandeja rocker durante 1 h.
- 10- Centrifugar a 10°C, 13000 rpm, durante 10 minutos.
- 11- Transferir la parte superior del sobrenadante a un nuevo tubo de centrifuga de 15 ml.
- 12- Agregar 7 ml de *isopropanol* a -20°C, posteriormente, invertir el tubo.
- 13- Centrifugar a 4°C, 13000 rpm, 5 minutos. Descartar el sobrenadante.
- 14- Realizar 1 o 2 lavados sucesivos con 3 ml de etanol 70%. Centrifugar a 4°C, 13000 rpm, 5 minutos.
- 15- Resuspender en 100 μ l de buffer TE (70 μ l en el caso de que se haya recuperado poca cantidad de ADN).

Posterior a la extracción de ADN, los tubos fueron cerrados con parafilm y rotados durante 15 minutos para extender las hebras de ADN. A continuación, se cuantificó la pureza y concentración de las muestras en un espectrofotómetro de micromuestra NanoDrop™ 2000 de Thermo Scientific®. Todas las muestras fueron alicuotadas a una concentración final de 10 μ l usando agua Milli- Q. Los stocks de ADN y las alícuotas de la totalidad de las muestras se encuentran codificados y almacenadas en freezer a -20°C en el Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE) en la ciudad de La Plata (B1906APO, C. 526 1499-1579, Tolosa, Provincia de Buenos Aires).

Amplificación de ADN genómico

La Tabla 4 muestra las variantes genéticas descriptas como factores de riesgo para el desarrollo de obesidad analizadas en la presente tesis. La amplificación de los fragmentos de ADN de interés se realizó mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). Se llevó a cabo la reacción adicionando 1 μ l de la alícuota 10 ng/ μ l de ADN, primers para cada marcador correspondiente en volúmenes comprendidos entre 0,20 y 0,30 μ l

dependiendo de la puesta a punto de la técnica, 10 µl de Mezcla Real de Biodynamics SRL (*Taq* polimerasa, dNTPs, Mg⁺², buffer, conservantes y fluorocromo), según las instrucciones del fabricante y luego se completó con agua Milli-Q para llevar a un volumen final de reacción de 20 µl.

Tabla 4: Variantes genéticas de predisposición a la obesidad analizados.

Variante	Sigla del gen asociado	Nombre del gen asociado
<i>rs17782313</i>	<i>MC4R</i>	Receptor 4 de melanocortina
<i>rs9939609</i>	<i>FTO</i>	Proteína asociada a la masa grasa y la obesidad
<i>rs2568958</i>	<i>NEGR1</i>	Regulador de crecimiento neuronal tipo 1
<i>rs5030980</i>	<i>AgRP</i>	Proteína relacionada al Agoutí
<i>rs10938397</i>	<i>GNPDA2</i>	Glucosamina-6-fosfato desaminasa 2
<i>rs35683</i>	<i>GHRL</i>	Ghrelin
<i>rs6548238</i>	<i>TMEM18</i>	Proteína transmembrana
<i>rs4481204</i>	<i>CPE</i>	Carboxipeptidasa E
<i>rs4969170</i>	<i>SOCS3</i>	Supresor de la señalización por citoquinas.
<i>rs2268641</i>	<i>GLP1R</i>	Receptor tipo 1 del péptido similar al glucagón

Las reacciones PCR fueron realizadas principalmente en un termociclador *Real-time PCR Rotor Gene Q 5plex HRM* de *Qiagen*[®] y, de forma accesoria, en un termociclador *PCR Mastercycler Nexus Gradient* de *Eppendorf*[®]. En ambos casos, en el esquema de amplificación, se programaron 40 ciclos con la siguiente estructura:

- 1) *Hold*: 95°C durante 2 minutos.
- 2) *Desnaturalización de la hebra de ADN*: 95° durante 20 segundos.

- 3) *Hibridación de primers*: 59°C durante 20 segundos y realizando lecturas en el canal verde sobre el intercalante fluorescente (excitación: ~500 nm, emisión: ~530 nm).
- 4) *Elongación de la cadena*: 72°C durante 30 segundos.

Dada la posibilidad de realizar reacciones para varios marcadores, se dispusieron, según las temperaturas específicas de *melting*, de tres paneles de tres marcadores: (1) Multiplex 1 (*FTO*, *NEGR1*, *AgRP*), (2) Multiplex 2 (*GNPDA2*, *GHRL*, *TMEM18*) y (3) Multiplex 3 (*CPE*, *SOCS3*, *GLP1R*). Asimismo, se incluyó un Monoplex para el gen *MC4R*. Las secuencias de los primers para cada uno de estos marcadores se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Secuencias de primers para cada marcador de predisposición a obesidad analizados.

Panel	Gen	Primers	
Múltiplex 1	<i>FTO</i>	FA	5'-CCTTGCGACTGCTGTGAATTTA-3'
		FT	5'-TTTCCTTGCGACTGCTGTGAATTTT-3'
		R	5'-CCACTCCATTTCTGACTGTTACCTA-3'
	<i>NEGR1</i>	F	5'-GAATGAATGAGGCAGTTACACTTTC-3'
		R	5'-AGACTAACACTCCCCTCCAGTTTCT-3'
	<i>AgRP</i>	F	5'-GCAGAACAGGCAGAAGAG-3'
R		5'-CTGGTGAGGGAGTTTGGA-3'	
Múltiplex 2	<i>GNPDA2</i>	F	5'-CACACACCAAAAATGTTTTTACTTTAC-3'
		R	5'-GCCAAAGGACATAGCTGAATGTA-3'
	<i>GHRL</i>	F	5'-CACAAAGACTATGTGAACTCCCTTCT-3'
		R	5'-CTCTGCCTCTCCAAAAGAACTTCTAA-3'
	<i>TMEM18</i>	F	5'-CAAGGCCGAGACTGAGAAAG-3'
		R	5'-CAGTTGTAGGGATGAACGAGAAATA-3'
Múltiplex 3	<i>CPE</i>	F	5'-TCAGAAGGGAATGAGTATGAG-3'
		R	5'-CCCTCACATTA ACTCCATTTATC-3'
	<i>SOCS3</i>	F	5'-TGTTGACTTCTTTCCATTGTTTTTAG-3'
		R	5'-ACACCCTCTATCCCATCTGTATAGC-3'
	<i>GLP1R</i>	F	5'-GTCCTCTAAGACCTGTCC-3'
		R	5'-TCCCCTTAATGCCTCAG-3'
Monoplex	<i>MC4R</i>	F	5'-TACCCATGTTCTTGGAAGCAGGA-3'
		R	5'-CCCCTGAAGCTTTTCTTGTCAT-3'

F: forward, R: reverse, FT y FA: alelo-específico para nucleótido T y A en posición forward

Diagnóstico molecular de las variantes

El diagnóstico molecular de estos genes se realizó empleando la técnica de PCR-HRM (*High Resolution Melting*), este se trata de un método actualizado, con alta especificidad y sensibilidad. Para la realización de la HRM, se configuró en el termociclador *Real-time PCR Rotor Gene Q 5plex HRM* una rampa de temperatura que oscila entre los 70 y 90°C, para los múltiplex de tres marcadores, y 70 a 82°C para el Monoplex del gen *MC4R*. En ambos casos, se configuró un incremento de 0,2°C en cada paso de la HRM.

Se realizaron corridas específicas individuales de qPCR-HRM para los controles de cada uno de los genotipos, cuyas secuencias fueron previamente obtenidas en el secuenciador *SeqStudio™ Genetic Analyzer* de *AppliedBiosystems®*.

Genotipado

Para realizar este procedimiento, se tuvieron en cuenta las curvas de *melting*, que muestran la fluorescencia de cada una de ellas a través de la rampa de temperatura programada. La derivada de esta curva permite observar los picos característicos de fluorescencia de cada uno de los amplicones en la rampa de temperatura. Las temperaturas mínimas que rodean estos picos constituyen dos regiones de normalización que, una vez configurados, permiten distinguir curvas específicas para cada genotipo en una nueva curva de *melting*.

El genotipado fue realizado en pasos sucesivos diseñados de forma redundante para disminuir el error de asignación. En primera instancia, se analizaron las curvas de fluorescencia tanto en su forma original o primitiva como la primera derivada. Se consideraron la forma, altura y posición en la rampa de temperatura de los picos característicos de cada genotipo. Posteriormente se analizó visualmente la forma y posición relativa de cada uno de los picos de las muestras problema y se asignó un genotipo tentativo.

Posteriormente, se extrajeron las tablas con la información de la identidad de muestra, rampa de temperatura y fluorescencia tanto para las curvas

primitivas como de las derivadas. Estas fueron importadas al software R con interfaz RStudio y procesadas de la siguiente manera:

- 1- Se convirtió la tabla, originalmente en formato *long*, a formato *wide*.
- 2- Se eliminaron las lecturas correspondientes a los controles negativos de amplificación y se agregaron las lecturas de los controles positivos para todos los marcadores.
- 3- Se crearon funciones en lista con los límites de las temperaturas de normalización específicas para cada marcador (*FTO*: 75-79,5; *NEGR1*: 79,5-84; *AgRP*:84,2-88; *GNPDA2*: 74-77,5; *GHRL*: 77,6-83; *TMEM18*: 83,5-87; *CPE*: 71-77,5; *SOCS3*: 77,5-82; *GLP1R*: 86-87,5).
- 4- Se normalizaron los valores de fluorescencia en cada uno de los rangos de temperatura.
- 5- Se calcularon los valores correspondientes a una curva promedio frente a la cual se compararían las curvas problema.
- 6- Se realizó un Análisis de Componentes Principales (PCA) para reducir la dimensionalidad y poder encontrar patrones en la forma de las curvas (correspondientes a cada genotipo).
- 7- Se agruparon las muestras en tres grupos (correspondientes a los genotipos) utilizando el algoritmo de clusterización GMM (Gaussian Mixture Model).

Se compararon las asignaciones visuales de los genotipos con aquellas realizadas mediante PCA y clusterización para detectar discrepancias. Estas últimas fueron analizadas y resueltas con una revisión exhaustiva de las curvas de genotipos ciertos, correspondientes a muestras de elevada probabilidad de pertenencia al grupo del control positivo según el algoritmo GMM.

Los procedimientos descritos en las secciones anteriores corresponden al diseño preliminar de un protocolo de detección específica, que incluye la

obtención de muestras biológicas, la extracción de ADN y la amplificación y genotipado de variantes seleccionadas de predisposición al exceso de peso.

Relevamiento de datos alimentarios

La ejecución del R24 y la Encuesta de frecuencia de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados estuvo a cargo de Licenciados en Nutrición, quienes recopilaron la información mediante una encuesta. En todos los casos, las encuestas se realizaron en presencia del adulto responsable y contestadas por los niños en caso de ser mayores de 7 años, caso contrario, fueron completadas únicamente por uno de sus padres o tutores.

Recordatorio de 24 horas

La información sobre la ingesta alimentaria del niño/a se obtuvo mediante la aplicación de un Recordatorio de 24 horas, administrado una única vez a cada grupo familiar. Los datos fueron registrados de forma textual y organizados de acuerdo con los distintos momentos del día: desayuno, media-mañana, almuerzo, merienda y cena. Además, se incluyeron preguntas específicas para indagar sobre el consumo de alimentos fuera de esos horarios habituales. Siempre que fuesen necesarias, se realizaron preguntas aclaratorias en el momento con el fin de obtener el mayor detalle posible sobre los alimentos consumidos y su forma de preparación.

Frecuencia de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados

Posteriormente al R24, se administró una encuesta de frecuencia alimentaria orientada al consumo de alimentos procesados y ultraprocesados. La encuesta fue estructurada, con opciones cerradas de respuesta, y organizada en seis grupos de alimentos:

1. Panificación y cereales de desayuno.
2. Productos lácteos.

3. Productos de copetín y dulces.
4. Productos cárnicos para cocinar.
5. Comidas preparadas fuera del hogar.
6. Bebidas.

Para cada alimento listado dentro de estos grupos, se recabó la información acerca de la frecuencia en la que lo consumieron en el último mes, siendo las opciones de respuesta: “no lo consumí en este mes”, “menos de una vez a la semana”, “una vez a la semana”, “dos veces a la semana” y así sucesivamente hasta la opción “lo consumí todos los días”. Además, también se relevó información acerca de la cantidad consumida en cada oportunidad. La administración de la encuesta de frecuencia de consumo fue acompañada con una Guía Visual, que muestra un alimento modelo representante de cada categoría y el tamaño de la porción.

Tanto la Encuesta de Frecuencia de Consumo de Alimentos Procesados y Ultraprocesados como la Guía Visual se encuentran disponibles en los Anexos 7 y 8, respectivamente.

Relevamiento de datos socioeconómicos

Las características del entorno familiar se relevaron mediante la aplicación una encuesta socioeconómica diseñada por la Asociación Argentina de Marketing y la Cámara de Control y Medición de Audiencias (Asociación Argentina de Marketing, 2014). Se recabó información referente a la situación laboral, nivel educativo alcanzado por el principal sostén del hogar, características de la vivienda (referidas principalmente a la posesión de bienes y servicios) y acceso al sistema de salud. Además, se relevó la procedencia geográfica de ambos padres, siempre que fuese posible. La encuesta aplicada se encuentra en el Anexo 9.

Análisis antropométrico

En primer lugar, se realizaron tanto la caracterización inicial de la población como la descripción de todas las variables antropométricas analizadas.

A partir de las variables cuantitativas continuas, se reportaron los recuentos de las observaciones consideradas y las estimaciones de la media aritmética y el desvío estándar. En el caso de las variables cualitativas se estimaron los porcentajes sobre el total de observaciones en cada una de las categorías de interés. Se consideró como niveles de desagregación la naturaleza de la muestra (infanto-juvenil, adulta) y el sexo.

Posteriormente, a partir de las variables antropométricas crudas, se determinaron los siguientes índices de acuerdo con las ecuaciones descriptas en la siguiente tabla:

Tabla 6: Fórmulas utilizadas para el cálculo de índices antropométricos.

Índice	Muestra	
	Infanto-Juvenil	Adulta
Masa Corporal	$IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{talla (m)}^2}$	
Cintura-Talla	$ICC = \frac{PCI}{\text{talla (cm)}}$	
Cintura-Cadera	$ICT = \frac{PCI}{PCA}$	
SESTRI	$SESTRI = \frac{PSE}{PT}$	

A continuación, ambas muestras fueron categorizadas utilizando puntos de corte específicos propuestos en la literatura para los índices de masa corporal (de Onis et al., 2007; Weir & Jan, 2019), cintura-talla (Marrodán et al., 2013),

cintura-cadera (Medericó et al., 2013) y subescapular-tricipital (Martínez et al., 1993). El IMC y el índice subescapular-tricipital (SESTRI) presentaron puntos de corte definidos para la población general, mientras que los restantes se establecieron según el sexo (Tabla 7).

Tabla 7: Puntos de corte específicos para la categorización de índices antropométricos.

Muestra	Índice	Categorías	Punto de Corte	
Infanto-Juvenil	Masa Corporal	Bajo peso	-3 DS < IMCz < -2 DS	
		Normopeso	0-5 años	-2 DS < IMCz < 2 DS
			5-19 años	-2 DS < IMCz < 1 DS
		Sobrepeso	0-5 años	2 DS < IMCz < 3 DS
			5-19 años	1 DS < IMCz < 2 DS
		Obesidad	0-5 años	IMCz > 3 DS
			5-19 años	IMCz > 2 DS
		Cintura-Talla	Normal	ICT < 0,50 (Varones) ICT < 0,51 (Mujeres)
	Exceso		ICT ≥ 0,50 (Varones) ICT ≥ 0,51 (Mujeres)	
	Cintura-Cadera	Normal	ICC < 0,86-0,93 (Varones) ICC < 0,79-0,91 (Mujeres)	
		Elevado	ICC ≥ 0,86-0,93 (Varones) ICC ≥ 0,79-0,91 (Mujeres)	
	SESTRI	Periférico	SESTRI < 1	
		Central	SESTRI > 1	
	Adulta	Masa Corporal (kg/m ²)	Bajo peso	IMC < 18,5
Normopeso			18,5 < IMC < 25	
Sobrepeso			25 < IMC < 30	
Obesidad			30 < IMC	
Cintura-Cadera		Sin Riesgo	ICC < 0,90 (Varones) ICC < 0,85 (Mujeres)	
		Con Riesgo	ICC ≥ 0,90 (Varones) ICC ≥ 0,85 (Mujeres)	

El comportamiento y variación de estos índices en las muestras analizadas fueron posteriormente tratados mediante tablas descriptivas considerando su desagregación por sexo. Subsiguientemente, con el objetivo de analizar aspectos

de la composición corporal y la distribución de la adiposidad, se evaluó la variación conjunta de estos índices mediante tablas de contingencia.

Respecto a las variables de composición corporal por bioimpedancia, se realizaron tablas descriptivas y se calcularon posteriormente el porcentaje de masa grasa ($[\text{peso (kg)} * \% \text{Grasa}] / 100$) y la masa libre de grasa ($\text{peso (kg)} - \text{masa grasa (kg)}$).

Para la comparación de las variables antropométricas cuantitativas entre sexos se utilizó la prueba *t* de Student para muestras independientes, previa verificación de los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas. Para el análisis de las variables categóricas se confeccionaron tablas de contingencia, y la comparación de proporciones entre grupos se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

Análisis genético

Los análisis genéticos fueron llevados a cabo siguiendo un diseño de base familiar, compuesto por el caso y sus progenitores. Este diseño utiliza un pareamiento sencillo, que establece un pseudocontrol construido con los alelos parentales no transmitidos a la descendencia (Gjessing & Lie, 2006).

En primera instancia, se realizaron controles sobre el dataset en búsqueda de inconsistencias mendelianas y posibles errores en el genotipado. A continuación, se llevaron a cabo análisis descriptivos para determinar las frecuencias alélicas y genotípicas para cada uno de los marcadores analizados. En la población adulta se estimó, para cada SNP, el equilibrio de Hardy-Weinberg. Este concepto se basa en los supuestos de panmixia, tamaño poblacional infinitamente grande, ausencia de migración, mutación o selección natural (Fontdevila & Moya, 1999).

Para evaluar la asociación de las variantes alélicas estudiadas y el riesgo de padecer obesidad en los tríos y duplas con múltiples marcadores simultáneos se llevaron a cabo análisis de estimación del riesgo relativo con intervalos de

confianza al 95%. Se utilizó *Haplin* (<https://haplin.bitbucket.io>) (Gjessing & Lie, 2006), un paquete estadístico diseñado para estudiar asociaciones de marcadores múltiples para diferentes tipos de diseños (tríos familiares, caso-control y su combinación). Los análisis fueron realizados en el software R (R Core Team, 2013) con interfaz RStudio (RStudio Team, 2021).

Haplin evalúa si la distribución de haplotipos en los casos se desvía de lo predicho a través de la herencia mendeliana de los padres. La estimación de los haplotipos y los riesgos relativos se realiza con un enfoque de máxima verosimilitud haciendo uso de los tríos completos e imputando datos genotípicos faltantes, en el caso de las duplas.

El algoritmo llevado a cabo por *Haplin* realiza las siguientes actividades de forma sucesiva:

- 1) Análisis no pareado de genotipos de los casos y sus progenitores, con la determinación de los controles de alelos no heredados (Falk & Rubinstein, 1987).
- 2) Análisis pareado de genotipos de los casos (Terwilliger & Ott, 1992).
- 3) Método de Weinberg (1999) que, a través del algoritmo EM (expectativa- maximización, por sus siglas en inglés), incorpora la información genotípica en los padres faltantes.

Como se asevera en el sitio web del paquete *Haplin*, dado que el número de marcadores incluidos decide cuántos haplotipos posibles hay, la ejecución de grupos de más de 6 marcadores SNP genera una gran cantidad de haplotipos raros que deben ser descartados por *Haplin*, produciéndose así una pérdida de datos que puede llegar a ser grave. Dada esta limitación, se dividió el set de marcadores de acuerdo con las funciones metabólicas que desempeñan los genes, a excepción del gen *MC4R*, separado por ser causa monogénica de obesidad:

(1) SNPs involucrados en la regulación de la ingesta energética

FTO (Alelo de riesgo: A), *AgRP* (Alelo de riesgo: A).

(2) SNPs relacionados al control hormonal del apetito

GHRL (Alelo de riesgo: C), GLP1R (Alelo de riesgo: G).

(3) SNPs relacionados al metabolismo y almacenamiento energético

TMEM18 (Alelo de riesgo: T), CPE (Alelo de riesgo: C).

(4) SNPs relacionados a la sensibilidad a la insulina

SOCS3 (Alelo de riesgo: C).

(5) SNPs relacionados al desarrollo neuronal

NEGR1 (Alelo de riesgo: A).

(6) SNPs causa monogénica de obesidad

MC4R (Alelo de riesgo: G).

Análisis de datos alimentarios

Recordatorio de 24 horas

Los recordatorios de 24 horas fueron analizados utilizando la *Guía para medir la diversidad alimentaria a nivel individual y del hogar* (Kennedy et al., 2013). Las diferentes preparaciones reportadas en los R24 fueron analizadas por profesionales de la nutrición para dilucidar el listado de alimentos derivados de su composición y modo de preparación. Posteriormente, dichos alimentos fueron organizados y clasificados según las categorías propuestas en la Guía.

Siguiendo la metodología propuesta, dichas categorías fueron utilizadas para construir un score lineal de diversidad alimentaria, como proxy de la calidad de la dieta característica del grupo familiar. Se consideraron los 16 grupos de alimentos: cereales, raíces y tubérculos blancos, tubérculos y verduras ricos en vitamina A, entre otros. El consumo de al menos un alimento perteneciente al grupo en análisis asigna el valor 1 a dicho grupo completo, por lo tanto, el score de diversidad alimentaria satura en 16.

La tabla con los grupos de alimentos propuestos en la guía de la FAO se encuentra disponibles en el Anexo 6.

Frecuencia de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados

Como aproximación a la determinación de patrones en la frecuencia de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados se asignaron, en primera instancia, puntajes individuales para cada una de las respuestas de la encuesta. Posteriormente se realizaron simultáneamente sumatorias globales y para cada uno de los grupos de alimentos, constituyendo ambos casos un score de comportamiento lineal: cuanto mayor es el puntaje, mayor es la frecuencia de consumo de este tipo de alimentos.

Las sumatorias globales de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados para la totalidad de la muestra infanto-juvenil fueron utilizadas para calcular cuartiles. Estos cuartiles permitieron la categorización de la muestra en cuatro patrones de consumo: “casi nulo”, “esporádico”, “frecuente” y “habitual”. Los resultados de la frecuencia de consumo fueron elaborados calculando la proporción de la muestra para cada patrón de consumo utilizando estadística descriptiva.

Análisis socioeconómico familiar

La encuesta socioeconómica se analizó en base a un score lineal generado por la sumatoria de puntos de las variables relevadas. Se establecieron las siguientes categorías de nivel socioeconómico de acuerdo con la clasificación propuesta por la Asociación Argentina de Marketing y la Cámara de Control y Medición de Audiencias (Asociación Argentina de Marketing, 2014):

Tabla 8: Rangos de puntaje para cada categoría de nivel socioeconómico.

Nivel socioeconómico	Puntaje
Alta	55 - 100
Media alta	37 - 54
Media típica	29 - 36
Baja superior	17 - 28

Baja inferior	12 - 16
Marginal	0 - 11

Los puntajes asignados para cada una de las respuestas de las variables analizadas se encuentran explicitados en el Anexo 10.

Análisis asociativo

Para establecer la relación del perfil antropométrico y de composición corporal con los marcadores genéticos de predisposición, los scores de diversidad alimentaria y de consumo de PUP se llevaron a cabo Modelos Aditivos Generalizados para la Posición, Escala y Forma (GAMLSS, por sus siglas en inglés) utilizando la distribución potencial exponencial de Box-Cox para datos continuos con varianza diferencial, asimetría y curtosis, con función de enlace canónica. El modelo general planteado fue el siguiente:

$$y_{(VR)} \sim \beta_0 + \beta_{Het} * X_{Het} + \beta_{Hom} * X_{Hom} + \beta_{DA} * X_{DA} + \beta_{PUP} * X_{PUP}$$

Siendo:

VR : variable respuesta.

β_0 : coeficiente de regresión para el intercepto.

β_{Het} : coeficiente de regresión para el genotipo heterocigota de un marcador dado.

X_{Het} : codificado como variable *dummy* (1/0; presencia/ausencia) del genotipo heterocigota para un marcador dado.

β_{Hom} : coeficiente de regresión para el genotipo homocigota no referencia de un marcador dado.

X_{Hom} : codificado como variable *dummy* (1/0; presencia/ausencia) del genotipo homocigota no referencia para un marcador dado.

β_{DA} : coeficiente de regresión para score de diversidad alimentaria.

X_{DA} : valor del score de diversidad alimentaria para cada observación.

β_{PUP} : coeficiente de regresión para score de consumo de PUP.

X_{PUP} : valor del score de consumo de PUP para cada observación.

En el grupo de variables respuesta se consideraron cuatro indicadores de estado nutricional y distribución de la adiposidad (índices de masa corporal, cintura-talla, cintura-cadera y SESTRI) así como cuatro descriptores de la composición corporal (porcentaje de grasa, masa grasa, masa magra y tasa metabólica basal).

Todos los modelos fueron ajustados por edad y consideraron el efecto individual de cada gen de predisposición, siendo esta variable un factor de tres niveles (correspondientes con los genotipos), en donde se estableció como nivel de referencia al genotipo con ausencia del alelo de riesgo. Las variables score de diversidad alimentaria y score de consumo de PUP fueron incluidas en el modelo como términos aditivos (con splines penalizadas).

Se informan las estimaciones puntuales para los coeficientes de regresión β , así como la significación del efecto en tablas de formato mapa de calor para facilitar la visualización e interpretación de los resultados. Este análisis fue realizado utilizando el paquete GAMLSS (Rigby et al., 2019) del software estadístico R (R Core Team, 2013) con interfaz RStudio (RStudio Team, 2021).

Aspectos éticos

La presente tesis doctoral se encuentra vinculada al proyecto “*Abordaje multidisciplinario de la obesidad en Jujuy: desde los genes al escaneo corporal 3D*” (PICT 2019-01795) aprobado por el Comité Provincial de Ética de la Investigación de la Provincia de Jujuy (Ministerio de Salud, Provincia de Jujuy) (Anexo 1). El relevamiento de información y datos biológicos se realizó en su totalidad respetando la normativa de Helsinki (World Medical Association, 2013) sobre *Principios Éticos para las Investigaciones Médicas con Seres Humanos*.

Se realizaron reuniones con los participantes previo a la evaluación, en esta instancia se les brindó información acerca del proyecto y la forma de relevamiento, se presentó la Hoja Informativa (Anexo 2), que contenía información referida a los objetivos de la investigación, metodología de relevamiento de datos, beneficios y riesgos en la participación, salvaguarda ética y datos de contacto, además de exponer las condiciones de voluntariedad, compromiso y confidencialidad de la información.

Posteriormente se entregaron los formularios de Consentimiento Informado A (consentimiento de la madre/padre/tutor) y B (consentimiento de la madre/padre/tutor para la participación del menor) (Anexos 3 y 4). en todos los casos se brindó el tiempo necesario para que los participantes lean detenidamente la Hoja Informativa y los formularios de consentimiento y realicen todas las preguntas pertinentes a los investigadores.

Respecto al almacenamiento y procesado de la información generada, se consideró la Ley 25326 de protección de datos personales vigente en Argentina. Se asignaron códigos a todas las familias participantes en el estudio para garantizar el anonimato en todas las instancias de investigación.

RESULTADOS

Con el objetivo de contribuir al conocimiento de los factores genéticos que operarían en la etiología de la obesidad en niños y adolescentes obesos de San Salvador de Jujuy se presentarán los resultados obtenidos a partir del análisis tanto individual como conjunto de las variables implicadas en el desarrollo de esta condición.

Inicialmente, serán tratadas las características generales, antropométricas y de composición corporal de la muestra, tanto a nivel del caso como de sus progenitores. En una siguiente instancia, se evaluarán los resultados referidos a la alimentación, orientados a la frecuencia de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados y a la diversidad de la dieta. El análisis de las variables individuales culminará con el tratamiento de las características socioeconómicas familiares.

Finalmente, se expondrán los resultados obtenidos a partir del estudio asociativo de las variables analizadas considerando al estado nutricional como el fenotipo final.

Caracterización de la muestra

El periodo de muestreo se extendió desde mayo de 2022 a noviembre de 2024. Se reclutaron y evaluaron un total de 91 familias con variación respecto a la presencia de ambos progenitores, perteneciendo la mayor proporción (88%) a duplas de constitución fundamentalmente caso-madre, siendo solo 3 duplas de constitución caso-padre. Las 11 familias restantes pertenecieron a tríos completos de constitución caso-madre-padre. La muestra quedó finalmente conformada por 91 casos, 88 madres y 14 padres.

Teniendo en cuenta la proporción sexual de la muestra infanto-juvenil se pudo observar una mayoría de individuos del sexo masculino (55,43%). La Ilustración 1 muestra la distribución etaria de los casos, cuyas edades oscilaron entre los 2 y 16 años. Al analizar la distribución por sexo, se observó que los grupos de 12 y 10 años fueron los más numerosos para el sexo masculino y

femenino, respectivamente. Por su parte, los grupos minoritarios fueron de 2 y 5 años para el sexo femenino, y de 5 años para el masculino. La media de edad de los varones fue de $10,24 \pm 2,33$ años en tanto que las mujeres fueron de $10,27 \pm 3,21$ años.

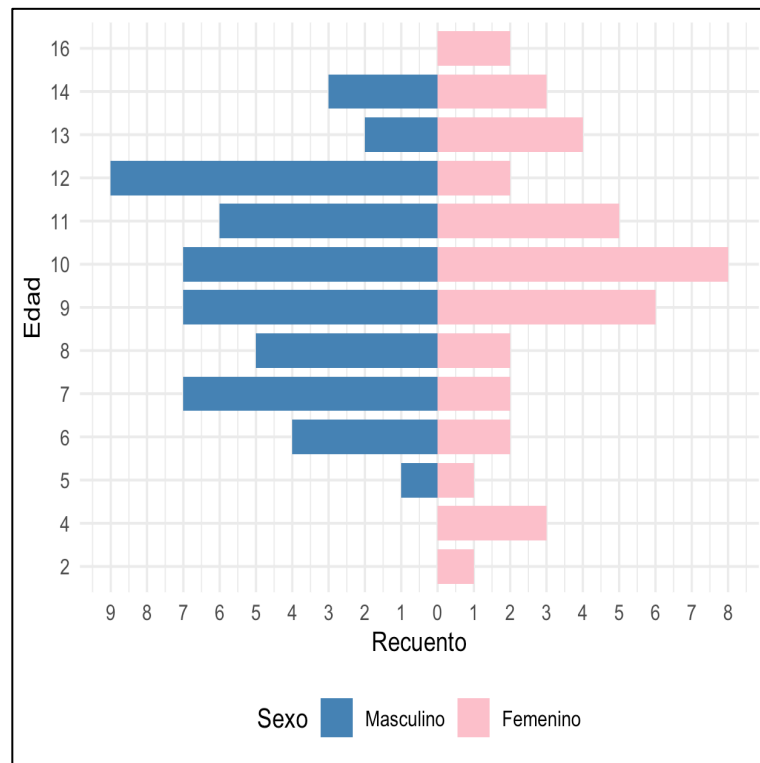


Ilustración 1: Composición etaria de la muestra infanto-juvenil por sexo.

La composición etaria por sexo de la muestra de adultos, con mayoría del sexo femenino (86,27%), se encuentra en la Ilustración 2, con edades que oscilaron entre los 22 y los 58 años. En la muestra masculina se observaron solo casos únicos para las edades representadas, siendo los 35 años la única edad con más de un individuo. En cuanto a las mujeres, el grupo de 32 años fue el mayoritario, con un total de 9 individuos. La media de edad de los adultos varones fue de $40,5 \pm 9,58$ años en tanto que en las mujeres fue de $36,59 \pm 7,24$ años.

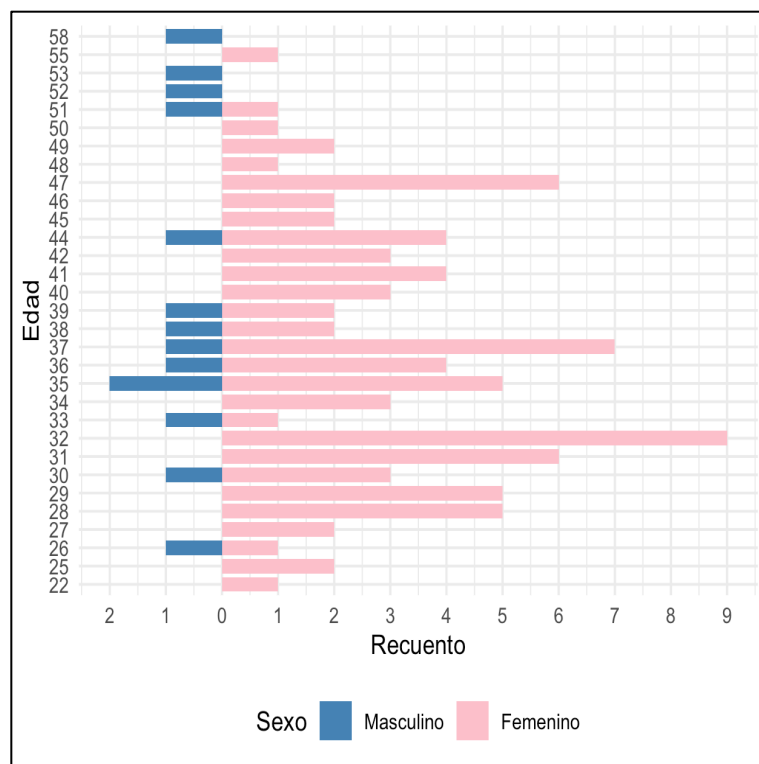


Ilustración 2: Composición etaria de la muestra de adultos por sexo.

Como se observa en la Tabla 9, la mayor proporción de los padres nació en la provincia de Jujuy (86,27%), correspondiendo las $\frac{3}{4}$ partes al departamento Dr. Manuel Belgrano (64,71%), donde se localiza la ciudad capital San Salvador de Jujuy. Del 13,73% restante, la mayor parte nació en diferentes provincias argentinas, principalmente de aquellas de mayor cercanía geográfica, a excepción de un 4,9%, procedentes de la Ciudad Autónoma y provincia de Buenos Aires. Solo un 1,96% (n=2) reportaron haber nacido en el país vecino de Bolivia.

Tabla 9: Distribución de los padres según lugar de nacimiento.

Lugar de Nacimiento		N	%
Jujuy	Santa Catalina	1	0,98
	Yavi	3	2,94
	Rinconada	1	0,98
	Cochinoca	2	1,96
	Humahuaca	2	1,96
	Ledesma	3	2,94

	Dr. Manuel Belgrano	66	64,71
	San Pedro	4	3,92
	Palpalá	1	0,98
	El Carmen	5	4,9
	Salta	4	3,92
	Tucumán	1	0,98
	Córdoba	1	0,98
	Santa Fe	1	0,98
	Buenos Aires	2	1,96
	CABA	3	2,94
	Bolivia	2	1,96

Análisis antropométrico y de composición corporal

Muestra infanto-juvenil

Características antropométricas

En la Tabla 10 se muestran los valores medios y la desviación estándar para la muestra infanto-juvenil general y por sexo. Tanto el peso como la talla promedio fueron superiores en la muestra masculina respecto a la femenina.

Los valores promedio de los perímetros mostraron comportamientos diferenciales al ser evaluados por sexo, la muestra masculina exhibió valores más elevados estadísticamente diferentes para el PCI, mientras que, para el PCA mostraron valores promedio inferiores a los de la muestra femenina. Al comparar los resultados descriptivos de ambos perímetros en forma conjunta, se observó una mayor similitud en la muestra de varones.

Los valores promedio de los pliegues adiposos subcutáneos tricípital y bicípital fueron similares entre ambos sexos. Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para el pliegue suprailíaco, presentando la muestra masculina valores promedio más elevados. No se detectaron diferencias intersexuales para el resto de los pliegues, pero en todos los casos fueron más elevados en los varones.

Tabla 10: Valores medios y desviación estándar para las medidas antropométricas básicas de la muestra infanto-juvenil general y por sexo.

		Total (N=91)	Sexo		p-valor
			Femenino (N=40)	Masculino (N=51)	
Variable		Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	
Edad (años)		10,26 ± 2,74	10,28 ± 3,21	10,24 ± 2,33	0,984
Peso (kg)		55,85 ± 19,71	54,64 ± 19,47	56,8 ± 20,03	0,605
Talla (cm)		141,4 ± 15,57	139,84 ± 17,75	142,63 ± 13,68	0,414
Perímetro (cm)	Cintura	82,7 ± 12,28	79,81 ± 11,67	84,97 ± 12,38	0,045*
	Cadera	90,75 ± 13,83	91,75 ± 15,51	89,96 ± 12,46	0,554
Pliegues adiposos (mm)	Tricipital	20,23 ± 5,08	20,23 ± 5,41	20,24 ± 4,86	0,998
	Bicipital	15,13 ± 4,1	14,86 ± 3,6	15,35 ± 4,47	0,558
	Subescapular	24,21 ± 7,24	23,25 ± 6,59	24,96 ± 7,68	0,257
	Suprailíaco	31,64 ± 11,32	27,45 ± 7,7	34,92 ± 12,63	0,001*

* *p-valor < 0,05 (Prueba t de Student para muestras independientes)*

Mediante el análisis conjunto de las variables antropométricas crudas se puede alcanzar una mejor interpretación del estado nutricional tanto individual como poblacional. En la Tabla 11 se exponen los promedios y desviación estándar de los índices contruidos a partir de la combinación de estas variables, según lo tratado en el Capítulo III de la presente tesis doctoral (Tabla 6).

Los varones exhibieron un IMC promedio más elevado y disperso. En ambos sexos, así como para población general, los valores promedio fueron más elevados al punto de corte IMC= 25 kg/m² que determina la categoría de sobrepeso en población adulta. Teniendo en cuenta los valores de los puntajes z para el IMC esta situación se vio exacerbada dando que estos determinaron, en

promedio, la categoría obesidad en población infanto-juvenil. Las diferencias en los puntajes Z fueron estadísticamente significativas entre sexos.

Del mismo modo que con el IMC, los valores promedio generales y por sexo del ICT se encontraron representando la categoría exceso de adiposidad, con una baja dispersión. En cuanto al ICC, se observó que los valores promedio obtenidos para la muestra infanto-juvenil resultaron superiores al punto de corte establecido para la categoría de obesidad correspondiente a los 16 años (límite superior de la referencia). A su vez, se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los sexos para los valores promedio del ICC.

Las diferencias observadas entre sexos para el índice SESTRI no resultaron estadísticamente significativas pero, al igual que para los demás índices, se observaron valores promedio más elevados en la muestra masculina.

Tabla 11: Valores medios y desviación estándar para los índices antropométricos en la muestra infanto-juvenil general y por sexo.

Variable	Total (N=91) Media ± DS	Sexo		p-valor
		Femenino (N=40) Media ± DS	Masculino (N=51) Media ± DS	
IMC	26,91 ± 5,09	26,81 ± 4,94	27 ± 5,25	0,914
IMCz	2,98 ± 0,97	2,73 ± 0,94	3,19 ± 0,96	0,025*
ICT	0,59 ± 0,06	0,57 ± 0,06	0,6 ± 0,06	0,081
ICC	0,91 ± 0,07	0,88 ± 0,07	0,95 ± 0,06	<0,001*
SESTRI	1,2 ± 0,25	1,16 ± 0,25	1,23 ± 0,24	0,186

* *p-valor < 0,05 (Prueba t de Student para muestras independientes)*

Estado nutricional

A este respecto se relevaron un total de 91 individuos de ambos sexos, presentando un 80% de estos un estado nutricional obeso, seguidos de un 10% de individuos con sobrepeso y una sola observación de fenotipo normal (Tabla 12). Este último caso fue evaluado debido a la distribución de la adiposidad observada al momento de relevar la información antropométrica.

Tanto la muestra masculina como femenina siguieron el mismo patrón que para la muestra general en lo que respecta a la distribución de estados nutricionales, con la mayoría de los individuos presentando obesidad. En cuanto a las diferencias sexuales, las proporciones solo resultaron estadísticamente diferentes para la categoría obesidad. En esta categoría nutricional, la muestra masculina presentó un mayor porcentaje de individuos en comparación a la muestra femenina, situación opuesta a lo observado para el fenotipo sobrepeso. La evaluación realizada para el individuo categorizado con normopeso resultó coincidente a la realizada por las dependencias del Hospital Materno Infantil.

Tabla 12: Distribución de la muestra infanto-juvenil según estado nutricional (IMC) por sexo.

IMC	Total		Sexo				p-valor
			Femenino		Masculino		
	n	%	n	%	n	%	
Normopeso	1	1,2	1	2,5			
Sobrepeso	10	10,9	8	20	2	3,9	0,058
Obesidad	80	87,9	31	77,5	49	96,1	0,028*
Total	91	100	40	100	51	100	

* $p\text{-valor} < 0,05$ (Prueba Chi-cuadrado de Pearson)

Como parte de la valoración integral del estado nutricional se incluyó la distribución y proporción de la adiposidad analizada mediante ICT, ICC, SESTRI, %grasa y masa grasa como una aproximación a la componente adiposa.

Teniendo en cuenta el ICT, la mayoría de los casos (94,5%) presentó un estado nutricional con exceso de adiposidad según este índice (Tabla 13). Todos los individuos masculinos (n=51) analizados presentaron este fenotipo, la muestra femenina, por su parte, repartió estas proporciones con 5 individuos de adiposidad normal (12,5%). No se encontraron diferencias sexuales en las proporciones de categorías por ICT.

Tabla 13: Distribución de la muestra infanto-juvenil según exceso de adiposidad (ICT) por sexo.

ICT	Total		Sexo				p-valor
			Femenino		Masculino		
	n	%	n	%	n	%	
Normopeso	5	5,5	5	12,2			0,807
Exceso de adiposidad	86	94,5	36	87,8	51	100	
Total	91	100	41	100	51	100	

* *p-valor < 0,05 (Prueba de Chi-cuadrado de Pearson)*

Respecto al ICC, como el punto de corte se encuentra definido a partir de los 8 años, el total de observaciones (n=69) y por sexo se vio modificado al no considerar casos con una edad inferior a 8 años (n=30 y n=39 para muestra femenina y masculina, respectivamente). La proporción de individuos con valores normales resultó similar a la de individuos con ICC elevado. Esta situación fue reiterada al considerar el sexo, siendo las proporciones de 43,3 y 56,7% para los valores normales y elevados, respectivamente en la muestra femenina. En contraparte, los varones mostraron una proporción más elevada de

individuos con valores normales del ICC (Tabla 14). En este caso, tampoco se encontraron diferencias sexuales estadísticamente significativas en las proporciones de categorías nutricionales por ICC.

Tabla 14: Distribución de la muestra infanto-juvenil según valor de ICC por sexo.

ICC	Total		Sexo				p-valor
			Femenino		Masculino		
	n	%	n	%	n	%	
Normal	30	43,5	13	43,3	26	66,7	0,085
Elevado	39	56,5	17	56,7	13	33,3	
Total	69	100	30	100	39	100	

* *p-valor < 0,05 (Prueba de Chi-cuadrado de Pearson)*

Finalmente, el índice SESTRI evidenció una mayor proporción de individuos con distribución central de la adiposidad tanto en población general como al considerar el sexo. La proporción de individuos del sexo femenino con distribución periférica de la adiposidad fue mayor respecto a la muestra masculina resultando esta diferencia estadísticamente no significativa (Tabla 15).

Tabla 15: Distribución de la muestra infanto-juvenil según valores del índice SESTRI por sexo.

SESTRI	Total		Sexo				p-valor
			Femenino		Masculino		
	n	%	n	%	n	%	
Periférico	11	12,0	6	15,0	5	9,8	0,526
Central	80	88,0	34	85,0	46	90,2	
Total	91	100	40	100	51	100	

* *p-valor < 0,05 (Prueba de Chi-cuadrado de Pearson)*

Los resultados muestran que, en las categorías de sobrepeso y obesidad, los valores de ICC, ICT y SESTRI tienden a incrementarse progresivamente en ambos sexos de forma directamente proporcional con el IMC (Tabla 16). Específicamente, se observó que en ambas categorías de estado nutricional, los varones presentaron valores superiores de ICC e ICT en comparación con las niñas, siendo las diferencias intersexuales estadísticamente significativas solo para la categoría obesidad, teniendo en cuenta el ICC. En cuanto al índice SESTRI, se advierte una disminución en los valores promedio en la categoría de sobrepeso respecto al normopeso. Sin embargo, en la categoría de obesidad, los valores aumentan nuevamente en ambos sexos, superando los registrados en sobrepeso, reflejando una mayor acumulación central de adiposidad.

Tabla 16: Valores medios y desviación estándar para los índices de distribución de la adiposidad por categoría de estado nutricional en la muestra infanto-juvenil general y por sexo.

		Total (N=91)	Sexo		p-valor
			Femenino (N=40)	Masculino (N=51)	
	IMC	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	
ICC	Normal	0,77 ± 0,00	0,77 ± 0,00		
	Sobrepeso	0,86 ± 0,07	0,85 ± 0,07	0,92 ± 0,04	0,146
	Obesidad	0,92 ± 0,07	0,89 ± 0,06	0,95 ± 0,06	<0,001*
ICT	Normal	0,45 ± 0,00	0,45 ± 0,00		
	Sobrepeso	0,52 ± 0,04	0,52 ± 0,04	0,53 ± 0,04	0,689
	Obesidad	0,59 ± 0,06	0,59 ± 0,06	0,6 ± 0,06	0,582
SESTRI	Normal	1,5 ± 0,00	1,5 ± 0,00		
	Sobrepeso	1,06 ± 0,32	1,05 ± 0,34	1,1 ± 0,24	0,850
	Obesidad	1,21 ± 0,23	1,18 ± 0,22	1,24 ± 0,24	0,271

* *p-valor < 0,05 (Prueba t de Student para muestras independientes)*

El análisis conjunto de la categorización del estado nutricional por IMC con el índice SESTRI confirmó, en primera instancia que el individuo femenino con normopeso presentaba una distribución central de la adiposidad (Tabla 17). Respecto al fenotipo sobrepeso, la muestra femenina mostró una mayor proporción de individuos con distribución central mientras que, en la muestra masculina, la proporción fue del 50%. En el caso de los individuos categorizados como obesos por el IMC, ambos sexos mostraron proporciones superiores de distribución centralizada de la adiposidad (>85%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos teniendo en cuenta ambas categorizaciones.

Tabla 17: Distribución de la muestra infanto-juvenil según distribución de la adiposidad determinada por el índice SESTRI y estado nutricional determinado por IMC.

SESTRI	IMC											p-valor	
	Normopeso		Sobrepeso				p-valor	Obesidad					p-valor
	Femenino		Femenino		Masculino			Femenino		Masculino			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			
Periférico			2	25	1	50	1	4	13,0	4	8,2	0,704	
Central	1	100	6	75	1	50		27	87,0	45	91,8		
Total	1	100	8	100	2	100		31	100	49	100		

* $p\text{-valor} < 0,05$ (Prueba Chi-cuadrado de Pearson)

Composición corporal

En la Tabla 18 se muestran los resultados descriptivos relativos a los valores medios y dispersión de las variables de composición corporal de la muestra infanto-juvenil. Respecto al porcentaje de grasa, la muestra masculina mostró valores promedio más elevados y dispersos que la femenina. Sin embargo, la masa grasa determinada por bioimpedancia no reportó valores

notablemente superiores en los varones respecto a las mujeres, pero sí de mayor dispersión vinculado a la influencia del tamaño corporal. La masa magra y el agua total, por su parte, evidenciaron valores promedio más elevados y dispersos en las mujeres. En esta última muestra, los valores de impedancia relativa también fueron superiores. Finalmente, solo se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para la tasa metabólica basal, medida en kJ y kcal, en donde los varones presentaron valores más elevados.

Tabla 18: Valores medios y desviación estándar para las variables de composición corporal de la muestra infanto-juvenil general y por sexo.

		Total (N=91)	Sexo		p-valor
			Femenino (N=40)	Masculino (N=51)	
Variable		Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	
%Grasa		38,02 ± 8,89	37,66 ± 7,48	38,29 ± 9,9	0,733
Masa grasa (kg)		22,63 ± 12,2	22,3 ± 10,81	22,87 ± 13,26	0,823
Masa magra (kg)		34,09 ± 9,67	34,33 ± 10,16	33,91 ± 9,38	0,839
Agua total (kg)		24,95 ± 7,08	25,13 ± 7,43	24,82 ± 6,86	0,843
Impedancia (Ω)		542,18 ± 60,71	552,72 ± 60,98	534,12 ± 59,85	0,152
Tasa Metabólica Basal	kJ	6450,24 ± 1346,3	5876,26 ± 981,1	6889,18 ± 1428,73	<0,001*
	kcal	1541,69 ± 321,75	1404,41 ± 234,4	1646,67 ± 341,43	<0,001*

* *p-valor < 0,05 (Prueba t de Student para muestras independientes)*

Para las tres componentes analizadas (%grasa, masa grasa y magra), se observaron diferencias entre el estado nutricional normopeso y sobrepeso. No obstante, como se reportó en las tablas anteriores, estos corresponden a un solo individuo de sexo femenino con distribución periférica de la adiposidad según el índice SESTRI. A su vez, se observó que este único individuo presentó un porcentaje de grasa similar al de sus pares con exceso de peso. Teniendo en

cuenta el %grasa para estos últimos fenotipos, se observó un incremento promedio de casi 10 unidades porcentuales en individuos obesos respecto a aquellos con sobrepeso (Tabla 19).

Respecto a la masa grasa, si bien las diferencias intersexuales no resultaron estadísticamente significativas, se observaron valores inferiores en la muestra masculina respecto a la femenina en cada una de las categorías de exceso de peso, siendo mayor en individuos con sobrepeso. Al comparar entre los dos fenotipos, se observó una diferencia de ~10 kg en la muestra femenina a favor de la obesidad y una diferencia de casi 15 kg en la masculina.

Tabla 19: Valores medios y desviación estándar para las variables de composición corporal por categoría de estado nutricional en la muestra infanto-juvenil general y por sexo.

		Total (N=91)	Sexo		p valor
			Femenino (N=40)	Masculino (N=51)	
	IMC	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	
% Grasa	Normal	32,1 ± 0,00	32,1 ± 0,00		
	Sobrepeso	29,53 ± 7,47	30,73 ± 7,58	25,35 ± 7,57	0,486
	Obesidad	39,05 ± 8,58	39,41 ± 6,63	38,82 ± 9,68	0,747
Masa grasa (kg)	Normal	16 ± 0,00	16 ± 0,00		
	Sobrepeso	13,13 ± 6,33	14,24 ± 6,41	9,25 ± 5,87	0,420
	Obesidad	23,78 ± 12,3	24,33 ± 10,91	23,43 ± 13,21	0,742
Masa magra (kg)	Normal	33,7 ± 0,00	33,7 ± 0,00		
	Sobrepeso	34,71 ± 9,82	35,41 ± 10,63	34,26 ± 9,35	0,532
	Obesidad	28,67 ± 7,24	29,64 ± 7,54	25,25 ± 7	0,622

* *p*-valor < 0,05 (Prueba *t* de Student para muestras independientes)

Del mismo modo, las diferencias obtenidas al considerar la masa magra no fueron estadísticamente significativas. No obstante, resulta importante mencionar que se presentó la situación opuesta a la observada con la masa grasa.

La categoría sobrepeso mostró valores ~6 kg y ~9 kg superiores (para la muestra femenina y masculina, respectivamente) respecto a la categoría obesidad. Comparando los valores de masa magra entre sexos dentro de la misma categoría se observó una similitud general para el fenotipo sobrepeso, mientras que, para la obesidad, la masa magra resultó ser superior en las mujeres por ~4 kg.

Muestra adulta

Características antropométricas

La Tabla 20 muestra los valores medios y desviación estándar para las medidas e índices antropométricas para la muestra adulta general y por sexo. Se detectaron diferencias sexuales estadísticamente significativas en los valores promedio de todas las medidas antropométricas a excepción del perímetro de cadera. En todas ellas, a excepción del perímetro de cadera, la muestra masculina presentó valores promedio más elevados.

Tabla 20: Valores medios y desviación estándar para las medidas e índices antropométricos en la muestra adulta general y por sexo.

Variable	Total (N= 102)	Sexo		p-valor	
		Femenino (N= 88)	Masculino (N= 14)		
		Media ± DS	Media ± DS		
Edad (años)	37,63 ± 7,59	37,08 ± 7,16	41,09 ± 9,47	0,150	
Peso (kg)	80,72 ± 18,69	77,8 ± 16,65	99,04 ± 20,97	0,002*	
Talla (cm)	157,38 ± 7,5	155,59 ± 5,76	168,63 ± 7,56	<0,001*	
Perímetros (cm)	Cintura	94,9 ± 13,78	92,61 ± 12,31	109,25 ± 14,29	<0,001*
	Cadera	109,55 ± 12,16	109,8 ± 12,49	107,96 ± 10,04	0,546
IMC	32,47 ± 6,88	32,1 ± 6,77	34,77 ± 7,39	0,222	
ICC	0,87 ± 0,09	0,84 ± 0,06	1,01 ± 0,08	<0,001*	

* *p-valor < 0,05 (Prueba t de Student para muestras independientes)*

Considerando los índices antropométricos, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para el ICC, en donde los varones presentaron un cociente más elevado en comparación a las mujeres, siendo el valor promedio indicador de un riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares. En el caso de las mujeres, el valor promedio resultó levemente inferior al punto de corte, representando para esta muestra la categoría sin riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por su parte, los valores promedio del IMC observados para ambos sexos fueron superiores a 30 kg/m², punto de corte que define la categoría obesidad.

Estado nutricional

La Tabla 21 muestra la distribución de la muestra adulta según estado nutricional determinado por IMC para población general y por sexo. Las diferencias sexuales en las proporciones de categorías de IMC no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 21: Distribución de la muestra adulta según estado nutricional (IMC) para el total y por sexo.

IMC	Total		Sexo				p-valor
			Femenino		Masculino		
	n	%	n	%	n	%	
Normopeso	11	10,8	11	12,5			
Sobrepeso	31	30,4	27	30,7	4	28,6	1
Obesidad	60	58,8	50	56,8	10	71,4	1
Total	102	100	88	100	14	100	

* *p-valor* < 0,05 (Prueba Chi-cuadrado de Pearson)

No obstante, se observó una proporción superior de mujeres para la categoría sobrepeso, mientras que lo opuesto ocurrió en la categoría obesidad.

En el caso de la muestra femenina, se observaron 11 individuos con normopeso, representando la categoría de estado nutricional de menor proporción. No se observaron individuos del sexo masculino categorizados con normopeso.

Al analizar el ICC de los padres se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos respecto a las proporciones de individuos con riesgo de sufrir episodios cardiovasculares. En el caso de las mujeres fue superior la proporción de individuos sin riesgo, mientras que, en la muestra masculina, se observó una mayor proporción de riesgo cardiometabólico, siendo solo un individuo el que presentó valores bajos del ICC (Tabla 22).

Tabla 22: Distribución de la muestra adulta general y por sexo según nivel de riesgo cardiometabólico por ICC.

ICC	Total		Sexo				p-valor
			Femenino		Masculino		
	n	%	n	%	n	%	
Sin Riesgo	47	46,1	46	52,3	1	7,2	0,001*
Con Riesgo	55	53,9	42	47,7	13	92,8	
Total	102	100	88	100	14	100	

* $p\text{-valor} < 0,05$ (Prueba Chi-cuadrado de Pearson)

Considerando al IMC y el ICC de forma conjunta, se observó que la mayoría (81,4%) de los mujeres categorizadas con normopeso no presentaron riesgo de padecimiento de eventos cardiovasculares. En el caso del fenotipo sobrepeso, la proporción entre las categorías de riesgo para las mujeres fue más similar, mientras que todos los hombres presentaron un riesgo incrementado, siendo estas diferencias intersexuales estadísticamente significativas.

Finalmente, al considerar el estado nutricional obeso, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos respecto a la proporción

de individuos con y sin riesgo cardiovascular. No obstante, se observó que la proporción de individuos de ambos sexos con riesgo cardiometabólico fue superior a la de aquellos con valores bajos del ICC. Aunque más evidente en la población femenina, se observó que el incremento en el valor del IMC supuso un incremento en la prevalencia de individuos con riesgo de padecimiento de eventos cardiometabólicos (Tabla 23).

Tabla 23: Distribución de la muestra adulta según riesgo cardiovascular asociado determinado mediante ICC por estado nutricional.

ICC	IMC											
	Normopeso		Sobrepeso				p-valor	Obesidad				p-valor
	Femenino		Femenino		Masculino			Femenino		Masculino		
	N	%	N	%	N	%		N	%	N	%	
Sin Riesgo	9	81,8	16	59,3	0	0	0,043*	21	42	1	10	0,076
Con Riesgo	2	18,2	11	40,7	4	100		29	58	9	90	
Total	11	100	27	100	4	100		50	100	10	100	

* p -valor < 0,05 (Prueba Chi-cuadrado de Pearson)

Composición corporal

La Tabla 24 muestra los valores medios y desviación estándar para las variables de composición corporal de la muestra adulta general y por sexo. El %grasa de la muestra femenina fue más elevado en comparación con la masculina, diferencias estadísticamente significativas. Este resultado, relacionado a la mayor masa corporal reportada en las tablas anteriores, guarda un correlato con la menor cantidad promedio de masa grasa presente en individuos femeninos, quienes mostraron valores 3 kg por debajo del promedio para la muestra masculina. En consonancia con esta característica corporal, la

muestra masculina exhibió valores promedio de masa magra ~18 kg mayores que la femenina.

De forma concordante con los resultados tratados, los valores de la tasa metabólica basal, medida tanto en kJ como en kcal, resultaron más elevados en los varones. Las mujeres, por su parte, exhibieron valores superiores en la impedancia relativa. A diferencia de la muestra infanto-juvenil, todo el perfil de composición corporal resultó estadísticamente diferente entre sexos, a excepción de la masa grasa (kg).

Tabla 24: Valores medios y desviación estándar para las variables de composición corporal de la muestra adulta general y por sexo.

Variable	Total	Sexo		p-valor	
		Femenino (N= 88)	Masculino (N= 14)		
		Media ± DS	Media ± DS		
%Grasa	38,69 ± 7,5	39,49 ± 6,82	33,69 ± 9,65	0,047*	
Masa grasa (kg)	32,16 ± 12,85	31,72 ± 11,93	34,89 ± 17,84	0,531	
Masa magra (kg)	48,74 ± 8,3	46,26 ± 5,14	64,16 ± 7,59	<0,001*	
Agua total (kg)	35,68 ± 6,08	33,86 ± 3,77	46,98 ± 5,55	<0,001*	
Impedancia (Ω)	502,8 ± 80,16	514,47 ± 73,95	431,14 ± 82,1	0,002*	
Tasa Metabólica Basal	kJ	6639,85 ± 1060,72	6362,07 ± 703,49	8366,07 ± 1286,66	<0,001*
	kcal	1586,97 ± 253,51	1520,6 ± 168,17	1999,43 ± 307,57	<0,001*

* *p-valor < 0,05 (Prueba t de Student para muestras independientes)*

Finalmente, al considerar conjuntamente a las categorías del IMC con la composición corporal se observaron los siguientes resultados: (1) solo la muestra femenina presentó individuos categorizados con normopeso, (2) para ambos sexos y para todas las componentes analizadas (%grasa, masa grasa y masa

magra) los valores promedio de dichas componentes se incrementaron al incrementar el IMC (Tabla 25).

Tabla 25: Valores medios y desviación estándar para las variables de composición corporal por categoría de estado nutricional en la muestra adulta general y por sexo.

		Total	Sexo		p-valor
			Femenino (N= 88)	Masculino (N= 14)	
	IMC	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	
% Grasa	Normal	29,51 ± 6,07	29,51 ± 6,07		
	Sobrepeso	33,96 ± 4,95	35,3 ± 3,42	25,28 ± 4,8	0,021*
	Obesidad	42,73 ± 5,77	43,87 ± 4,12	37,05 ± 9,1	0,043*
Masa grasa (kg)	Normal	17,84 ± 5,49	17,84 ± 5,49		
	Sobrepeso	23,33 ± 4,22	23,68 ± 4,05	21,08 ± 5,23	0,401
	Obesidad	39,33 ± 11,68	39,1 ± 10,11	40,41 ± 18,22	0,831
Masa magra (kg)	Normal	41,42 ± 2,19	41,42 ± 2,19		
	Sobrepeso	45,47 ± 7,12	42,96 ± 2,58	61,8 ± 4,98	0,003*
	Obesidad	51,72 ± 8,15	49,05 ± 4,8	65,1 ± 8,45	<0,001*

* *p-valor < 0,05 (Prueba t de Student para muestras independientes)*

Resultan cuestiones particulares: (1) la variación del % grasa para la población masculina, que exhibió un incremento de ~11 unidades porcentuales entre las categorías de sobrepeso y obesidad, (2) el incremento de ~20 kg de masa grasa entre las categorías de sobrepeso y obesidad para la misma muestra y de ~15 kg en el caso de las mujeres y, (3) la escasa pero creciente diferencia entre los valores de masa magra entre las categorías de estado nutricional para ambos sexos. La ausencia de diferencias intersexuales en la masa grasa (kg) fue replicada

nuevamente al considerar su distribución por categoría de estado nutricional por IMC.

Análisis genético

En las secciones subsiguientes se presentarán los resultados obtenidos a partir del cálculo del riesgo haplotípico realizados utilizando el paquete *Haplin*. Se incluyeron en este análisis, todas las muestras con genotipos determinados para el caso y al menos uno de sus progenitores (sin inconsistencias mendelianas), esto implica que todos los tríos completos fueron incluidos en el análisis, mientras que, en las duplas, *Haplin* imputó al miembro faltante a través de los métodos mencionados en el apartado metodológico. Resulta imprescindible notar una serie de cuestiones:

(1) El tamaño muestral para cada análisis puede variar dependiendo de la cantidad de casos en donde fue posible determinar el genotipo. A este respecto, el gen *GNPDA2* presentó problemas en la amplificación y genotipación por el método de HRM, por lo tanto se lo eliminó del análisis final.

(2) *Haplin* denota al alelo más frecuente en letra mayúscula y al menos frecuente en minúsculas (el cual suele coincidir con el alelo de riesgo). Para la estimación del riesgo relativo de herencia de una dosis simple y doble del alelo de riesgo, el método de referencia fue recíproco y se utilizó un modelo de respuesta libre.

(3) Los resultados serán comentados en el orden de la salida de *Haplin*. En donde se reportan los alelos faltantes (correspondientes a los padres imputados), las frecuencias alélicas para cada marcador, el resultado de la aplicación del Test de EHW, las frecuencias haplotípicas y el riesgo haplotípico para los genes considerados.

(4) Finalmente, si bien *Haplin* reporta los resultados mencionados como *haplotipos*, estos serían en realidad *haplotipos estadísticos* contruidos a partir

de combinaciones de SNP asociados a obesidad. Estos no corresponderían a haplotipos físicos o heredados conjuntamente

Finalmente, en el Anexo 11 se explica la estructura de los resultados de los análisis de riesgo relativo del paquete *Haplin*.

Genes involucrados en la regulación de la ingesta energética (FTO-AgRP)

En el caso del marcador *FTO* (*Alelo de riesgo: A*), se registraron 170 alelos faltantes en los datos analizados. En cuanto a la frecuencia alélica, se observó que el alelo **a** presentó una frecuencia absoluta de 135 y una frecuencia relativa de 35,3%, mientras que el alelo **T** presentó una frecuencia de 247, correspondiente al 64,7% del total de 382 alelos observados. Al realizar el test de Equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) se observó un valor de Chi-cuadrado asociado a un p-valor de $2,344 \times 10^{-12}$, indicando una desviación estadísticamente significativa del EHW ($p < 0,05$).

Tabla 26: Frecuencia haplotípica para los marcadores *FTO* y *AgRP*.

Haplotipo	Frecuencia haplotípica (%)	Intervalo de Confianza 95%
a-G	21,95	14,48-31,77
T-G	32,52	23,59-42,94
a-a	12,39	7,08-20,99
T-a	32,03	23,23-42,16

En el caso del gen *AgRP* (*Alelo de riesgo: A*), se registraron 196 alelos faltantes. Se observó una frecuencia absoluta para el alelo **a** de 150, representando un 42,1% de los alelos totales. Por su parte, la frecuencia relativa del alelo **G** fue del 57,9%, con una recuento de 206 observaciones. Del mismo modo que para el gen *FTO*, al realizar el test de HWE, se observó un p-valor de 0, indicando una desviación significativa del equilibrio. Se realizaron estimaciones para un total de 4 haplotipos: **a-G**, **T-G**, **a-a** y **T-a**. En la Tabla 26 se puede observar la

frecuencia haplotípica con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Los haplotipos más frecuentes, **T-G** y **T-a** tuvieron frecuencias superiores al 30%, mientras que el haplotipo menos frecuente fue **a-a**, con un valor de 12,39%.

La estimación del riesgo relativo para la herencia de una dosis sencilla y doble de los alelos se muestra en la Tabla 27. Se observó que los haplotipos **a-a** (RR= 13,1), **a-G** (RR= 6,95), **T-G** (RR=5,45) y **T-a** (RR= 5,4) presentaron riesgo incrementado estadísticamente significativo. En dosis simple, ningún haplotipo alcanzó significación estadística, aunque se detectó una tendencia al efecto protector en el caso de los haplotipos **a-G** y **T-G**, así como un aumento del riesgo en el haplotipo **a-a**.

Tabla 27: Riesgo relativo haplotípico para los genes *FTO* y *AgRP*.

Haplotipo	Dosis	Riesgo Relativo (RR)	Intervalo de Confianza 95%	p-valor
a-G	Simple	0,442	0,144- 1,3	0,141
a-G	Doble	6,95	2,02- 24,4	0,002*
T-G	Simple	0,46	0,251- 1,74	0,381
T-G	Doble	5,45	1,81- 17,2	0,003*
a-a	Simple	2,64	0,914- 7,67	0,071
a-a	Doble	13,1	2,57- 6,7	0,002*
T-a	Simple	1,33	0,484- 3,56	0,582
T-a	Doble	5,4	1,61- 18,8	0,007*

* *p-valor* < 0,05

Al comparar el modelo nulo (ausencia de efecto de los haplotipos sobre el riesgo) con el modelo completo (que incluye los efectos de los haplotipos en simple y doble dosis) mediante LTR (Test de Razón de Verosimilitudes, por sus siglas en inglés), se obtuvo un p-valor de $4,93 \times 10^{-16}$. Este resultado indicó que la inclusión de los efectos de los haplotipos mejora significativamente el ajuste del modelo a los datos, evidenciando una asociación global significativa entre las combinaciones alélicas de *FTO* y *AgRP* y una propensión relativa en esta población. Los datos presentados en la Tabla 27 pueden observarse gráficamente en el Anexo 12.

Genes relacionados al control hormonal del apetito (GHRL-GLP1R)

Considerando el marcador GHRL (*Alelo de riesgo: C*), se registraron 178 alelos faltantes. Se observó una frecuencia alélica de 59,9% (n=224) y de 40,1% (n=150) para los alelos **A** y **c**, respectivamente. Nuevamente se observó un p-valor muy pequeño ($2,22 \times 10^{-16}$) en el test de Equilibrio de Hardy-Weinberg, indicando una desviación estadísticamente significativa del equilibrio.

Tabla 28: Frecuencia haplotípica para los marcadores GHRL y *GLP1R*.

Haplotipo	Frecuencia haplotípica (%)	Intervalo de Confianza 95%
A-g	29,7	21,1- 39,8
c-g	18,4	11,9- 27,3
A-A	29,6	21,1- 40,0
c-A	21,2	14,1- 30,7

Respecto al marcador *GLP1R* (*Alelo de riesgo: G*), se registraron 170 alelos faltantes. Las frecuencias alélicas observadas para los alelos **g** y **A**, fueron de 49,2% (n=188) y 50,8% (n=50,8), respectivamente. Del mismo modo que para los genes anteriores, se evidenció un desplazamiento del EHW dado el p-valor ($6,972 \times 10^{-5}$).

Analizando ambos marcadores de forma conjunta, no se retiraron haplotipos raros y se conservaron todos los tríos para el cómputo del riesgo relativo. Las estimaciones se realizaron para un total de 4 haplotipos: **A-g**, **c-g**, **A-A** y **c-A**, cuyas frecuencias pueden observarse en la Tabla 28.

Los haplotipos para los marcadores *GHRL* y *GLP1R* mostraron frecuencias relativamente similares, siendo **A-A** y **A-g** los más frecuentes y el haplotipo **c-g** el menos frecuente.

Al realizar la estimación de riesgo relativo, del mismo modo que para el par de genes *FTO* y *AgRP*, las dosis simples no mostraron riesgos relativos estadísticamente significativos (Tabla 29). Solo en el caso de **c-g**, en dosis doble, se observó un riesgo incrementado estadísticamente significativo de posesión del haplotipo en la muestra analizada.

Tabla 29: Riesgo relativo haplotípico para los genes *GHRL* y *GLP1R*.

Haplotipo	Dosis	Riesgo Relativo (RR)	Intervalo de Confianza 95%	p-valor
A-g	Simple	0,08	0,374- 1,68	0,572
A-g	Doble	2,46	0,807- 7,55	0,117
c-g	Simple	1,19	0,552- 2,63	0,651
c-g	Doble	4,52	1,24- 16,1	0,021*
A-A	Simple	1,01	0,477- 2,13	0,985
A-A	Doble	2,88	0,899- 8,99	0,066
c-A	Simple	1,04	0,477- 2,24	0,929
c-A	Doble	2,91	0,821- 10,2	0,098

* *p-valor* < 0,05

El realizar el Test de Razón de Verosimilitudes se obtuvo un p-valor de $2,735 \times 10^{-4}$, lo que indicó que la inclusión de los efectos de los haplotipos mejora significativamente el ajuste del modelo a los datos, evidenciando una asociación global significativa entre las combinaciones alélicas de GHRL y *GLP1R* como una propensión relativa en esta población. Los datos presentados en la Tabla 29 pueden observarse gráficamente en el Anexo 13.

Genes relacionados al metabolismo y almacenamiento energético (TMEM18-CPE)

Considerando el marcador *TMEM18* (Alelo de riesgo: *T*), se registraron 178 alelos faltantes. Sus alelos, **c** y **T**, mostraron una frecuencia alélica de 23,5% y 76,5%. El p-valor observado fue igual a 0, indicando una desviación estadísticamente significativa del equilibrio de Hardy-Weinberg. Los alelos del gen *CPE*, por su parte, mostraron frecuencias de 41,8% y de 58,2% para **c** y **T**, respectivamente. Del mismo modo, se observó una desviación del equilibrio al aplicar el test EHW, con un p-valor calculado de $4,885 \times 10^{-15}$.

Al considerar ambos marcadores de forma conjunta, no se retiraron haplotipos de baja frecuencia y se conservaron todos los tríos para análisis posteriores, llevados a cabo sobre 4 haplotipos: **c-c**, **T-c**, **c-T** y **T-T**, cuyas frecuencias se observan en la Tabla 30. El haplotipo **T-T** fue el más frecuente, seguido de **T-c**. Los alelos menos frecuentes de ambos marcadores naturalmente condicionan la menor frecuencia haplotípica de **c-c** (11,16%).

Tabla 30: Frecuencia haplotípica para los marcadores *TMEM18* y *CPE*.

Haplotipo	Frecuencia haplotípica (%)	Intervalo de Confianza 95%
c-c	11,16	5,41- 21,55
T-c	23,79	13,63- 38,35
c-T	15,48	8,64- 25,97
T-T	47,88	34,65- 61,16

Al realizar la estimación de riesgo relativo para los marcadores *TMEM18* y *CPE*, se observó que el haplotipo **T-c**, en dosis simple, presenta evidencia estadísticamente significativa de riesgo incrementado de posesión del alelo dada las frecuencias poblacionales de los alelos en los marcadores considerados. Finalmente, el haplotipo **c-c**, en dosis doble, mostró un RR en extremo bajo, con un intervalo de confianza con límite superior tendiente a infinito y un p-valor de 1, esto provocado por la ausencia de esta combinación tanto en los casos como en los pseudocontroles (Tabla 31).

Tabla 31: Riesgo relativo haplotípico para los genes *TMEM18* y *CPE*.

Haplotipo	Dosis	Riesgo Relativo (RR)	Intervalo de Confianza 95%	p-valor
c-c	Simple	0,4	0,131- 1,2	0,102
c-c	Doble	3,96e-05	0- Inf	1
T-c	Simple	4,31	1,56- 11,6	0,004*
T-c	Doble	1,34	0,202- 8,37	0,768
c-T	Simple	0,421	0,17- 1,03	0,062
c-T	Doble	2,26	0,497- 10,6	0,291
T-T	Simple	1,32	0,564- 3,04	0,516
T-T	Doble	0,392	0,0934- 1,64	0,197

* *p-valor* < 0,05

El Test de Razón de Verosimilitudes evidenció un p-valor de $3,421 \times 10^{-7}$, indicando que la inclusión de los efectos de los haplotipos mejora significativamente el ajuste del modelo a los datos. Los datos presentados en la Tabla 31 pueden observarse gráficamente en el Anexo 14.

Genes relacionados a la sensibilidad a la insulina (SOCS3)

Al considerar al gen supresor de la señalización de citoquinas 3 (*Alelo de riesgo: C*), se registraron 166 alelos faltantes. Las frecuencias de sus alelos fueron 42,7% (n= 165) y 57,3% (n= 57,3) para **c** y **T**, respectivamente. El p-valor observado al realizar el test de EHW fue igual a 0,4213, indicando ausencia de desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg, las frecuencias genotípicas observadas son compatibles con las que se esperarían bajo equilibrio poblacional. Al considerar este gen individualmente, los haplotipos fueron dos, correspondientes con sus alelos **c** y **T**, cuyas frecuencias fueron 44,8% (IC= 34,4-55,3) y 55,2 (IC= 44,7- 65,6), respectivamente.

Para la realización de las estimaciones de riesgo, no se eliminó ningún haplotipo y se utilizó uno de ellos como referencia (**T**). Los riesgos relativos, así como los intervalos de confianza y el p-valor para cada haplotipo se muestran en la Tabla 32. En ninguno de los dos casos considerados se encontró una estimación de riesgo relativo estadísticamente significativa del alelo **c**, respecto al **T**, tanto en simple como en doble dosis. Finalmente, al realizar el LRT, el p-valor calculado fue de 0,9201, indicando que el modelo que incluye el efecto del gen no resulta estadísticamente diferente al modelo nulo. La Tabla 32 puede observarse gráficamente en el Anexo 15.

Tabla 32: Riesgo relativo haplotípico para el gen SOCS3.

Haplotipo	Dosis	Riesgo Relativo (RR)	Intervalo de Confianza 95%	p-valor
c	Simple	0,873	0,47- 1,66	0,684
c	Doble	0,83	0,296- 2,4	0,729
T	Simple	Ref.		
T	Doble	Ref.		

* *p-valor* < 0,05

Genes relacionados al desarrollo neuronal (NEGR1)

Al considerar el gen *NEGR1* (Alelo de riesgo: *A*), se registraron 168 alelos faltantes. Las frecuencias alélicas observadas fueron 75,3% y 24,7% para **G** y **a**, respectivamente. Al realizar el test de equilibrio de Hardy-Weinberg se determinó un p-valor de $2,29 \times 10^{-11}$, indicando la ausencia del mismo. Del mismo modo que con el gen *SOCS3*, al considerar a *NEGR1* individualmente, los haplotipos coincidieron con sus alelos **G** y **a**, cuyas frecuencias fueron 77,2% (IC= 68,0-84,6) y 22,8% (IC= 15,4- 32,0), respectivamente.

Las estimaciones de riesgo se realizaron considerando al alelo **G** como referencia sin eliminar ningún haplotipo de baja frecuencia al realizar este proceso. Los riesgos relativos, así como los intervalos de confianza y el p-valor para cada haplotipo se muestran en la Tabla 33 y gráficamente en el Anexo 16.

Tabla 33: Riesgo relativo haplotípico para el gen *NEGR1*.

Haplotipo	Dosis	Riesgo Relativo (RR)	Intervalo de Confianza 95%	p-valor
a	Simple	0,728	0,372- 1,45	0,363
a	Doble	2,46	0,786- 7,84	0,117
G	Simple	Ref.		
G	Doble	Ref.		

* *p-valor* < 0,05

Del mismo modo que con *SOCS3*, tanto en simple como en doble dosis de alelos de *NEGR1*, no se encontraron estimaciones de riesgo relativo estadísticamente significativas del alelo **a**, respecto al alelo **G**. Al realizar el test LRT, el p-valor obtenido fue de $9,276 \times 10^{-3}$, indicando que el modelo que incluye el efecto del gen si resulta estadísticamente diferente al modelo nulo.

Gen causa monogénica de obesidad (MC4R)

Dado que MC4R (Alelo de riesgo: G) constituye una causa monogénica de obesidad, fue analizado de forma individual. Para este marcador se detectaron 178 alelos faltantes. Las frecuencias alélicas observadas fueron 92% y 8% para **A** y **g**, respectivamente. Al realizar el test de equilibrio de Hardy-Weinberg se determinó un p-valor de $5,57 \times 10^{-3}$, indicando que este marcador genético no se encuentra en equilibrio. Los haplotipos de MC4R analizados, representados por los alelos **A** y **g**, cuyas frecuencias fueron 89,06% (IC= 81,05- 94,03) y 10,94% (IC= 5,97- 18,95), respectivamente.

Las estimaciones de riesgo se realizaron considerando al alelo **A** como haplotipo de referencia sin eliminar ningún haplotipo de baja frecuencia a realizar este proceso. Los riesgos relativos, así como los intervalos de confianza y el p-valor para cada haplotipo se muestran en la Tabla 34 y gráficamente en el Anexo 17.

Tabla 34: Riesgo relativo haplotípico para el gen MC4R.

Haplotipo	Dosis	Riesgo Relativo (RR)	Intervalo de Confianza 95%	p-valor
g	Simple	0,543	0,216- 1,39	0,200
g	Doble	2,67	0,463- 15,6	0,269
A	Simple	Ref.		
A	Doble	Ref.		

* p-valor < 0,05

No se detectaron estimaciones de riesgo estadísticamente significativas del alelo **g**, respecto al alelo **A**. No obstante, a pesar de la ausencia de significación, se observó una gran variabilidad en el intervalo de confianza de la

doble dosis del alelo *g*. Finalmente, el Test de Razón de Verosimilitudes mostró un p-valor de 0,05226, marginalmente no significativo, que indica que el modelo que incluye el efecto de los haplotipos no difiere del modelo nulo.

Análisis alimentario

Diversidad alimentaria

A partir de la aplicación del Recordatorio de 24 horas, se caracterizó la diversidad de la alimentación de la muestra infanto-juvenil. La Ilustración 3 muestra el recuento de hogares en donde se contestó “Sí” respecto al consumo de al menos uno de los alimentos de cada grupo. Los grupos se encuentran detallados en el apartado metodológico y en el Anexo 6.

Los grupos de alimentos de mayor consumo (casi la totalidad de hogares refirieron consumo) fueron los grupos G1 (*Cereales*), G15 (*Dulces*) y G16 (*Espicias, condimentos y bebidas*). Grupos de consumo elevado (~65-85 hogares) fueron G5 (*Otras verduras*), G9 (*Carnes*), G13 (*Leche y productos lácteos*) y G14 (*Aceites y grasas*). Los grupos menos consumidos (<10 hogares) fueron G8 (*Carne de vísceras*), G11 (*Pescado y mariscos*) y G12 (*Legumbres, nueces y semillas*).

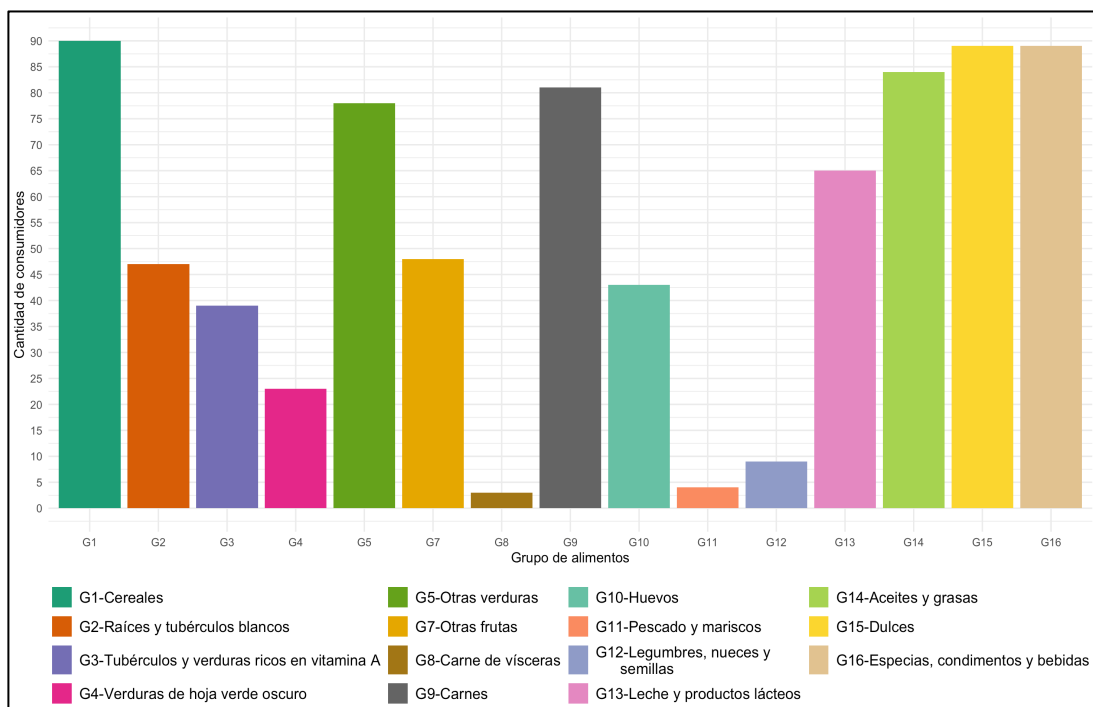


Ilustración 3: Cantidad de consumidores por grupo de alimentos.

Los grupos restantes fueron considerados de consumo intermedio (~10-50 hogares): G2 (*Raíces y tubérculos blancos*), G3 (*Tubérculos y verduras ricos en vitamina A*), G4 (*Verduras de hoja verde oscuro*), G7 (*Otras frutas*) y G10 (*Huevos*). El grupo G6 (*Frutas ricas en vitamina A*) no fue consumido en la presente muestra.

Al considerar aproximadamente la mitad de los hogares encuestados (~50 hogares equivalentes a 50 respuestas positivas al consumo de al menos un alimento de cada grupo), establecido por ser aproximadamente la mitad del tamaño muestral, solo 7 de los 16 grupos alimentarios estuvieron representados.

Al analizar el score de diversidad alimentaria, se observó que la muestra infanto-juvenil posee una diversidad alimentaria intermedia (Ilustración 4). Como esta variable se calcula como la sumatoria conjunta de los valores obtenidos para cada uno de los grupos de alimentos, se determinó que la mayor parte de la muestra analizada lleva una dieta cuyo índice de diversidad alimentaria se encuentra entre los valores 8 y 10.

Contextualizando esto con el comportamiento lineal del score, que tiene como límite inferior 0 y superior 16, los valores más consumidos representan aproximadamente la mitad del rango completo del índice. El mínimo valor observado fue de 6 puntos por encima del mínimo teórico, mientras que el máximo valor estuvo 3 puntos debajo del valor máximo que este índice puede adquirir. Considerando que los valores más positivos en términos nutricionales son los más cercanos al límite superior, al comparar las dos colas de la distribución se pudo establecer que es mayor la cantidad de hogares con dietas con baja diversidad alimentaria que su contraparte.

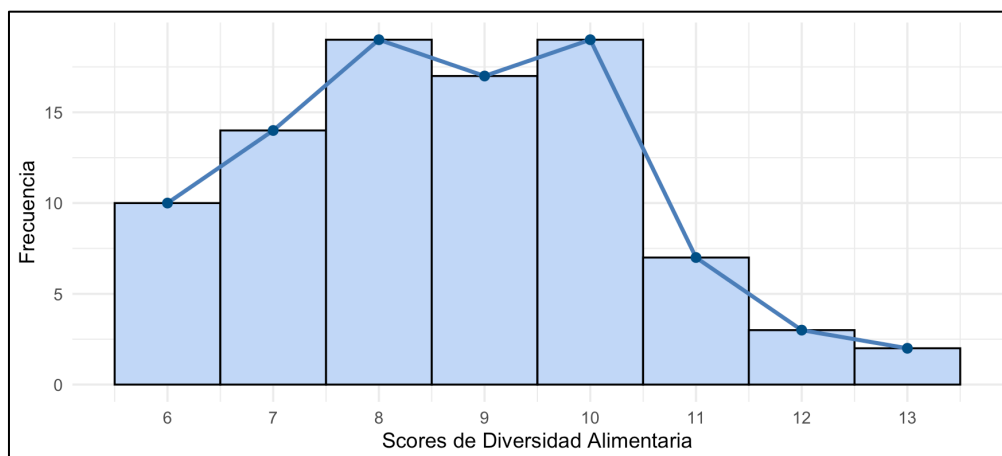


Ilustración 4: Histograma del score de diversidad alimentaria.

Frecuencia de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados

En esta sección, se presentarán los resultados correspondientes a la ejecución de la Encuesta de frecuencia de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados organizados por los siguientes grupos de alimentos: *Panificación y cereales de desayuno*, *Productos lácteos*, *Productos de copetín y dulces*, *Productos cárnicos para cocinar*, *Comidas preparadas fuera del hogar* y *Bebidas*. En todos los casos se tuvo en cuenta la frecuencia de consumo semanal organizada en las categorías “Menos de una vez”, “1 a 2 veces”, “3 a 4 veces” y “5 o más veces”.

Panificación y cereales de desayuno

Esta categoría estuvo conformada por: *pan de molde envasado*, *galletitas dulces envasadas* y *cereales de desayuno azucarados*. En general, se observó un consumo reducido de estos alimentos, siendo la categoría semanal “Menos de una vez” la de mayor porcentaje en todos los casos (Ilustración 5). El alimento menos consumido en este grupo fue el *pan de molde envasado*, mientras que las *galletitas dulces* así como los *cereales azucarados* presentaron un porcentaje de 10,6 y 4,26%, respectivamente, con una frecuencia semanal de 5 o más veces. El consumo semanal de 1 a 2 veces resultó notable en el caso de las *galletitas dulces envasadas* y los *cereales de desayuno azucarados* (32,9 y 27,6%, respectivamente).

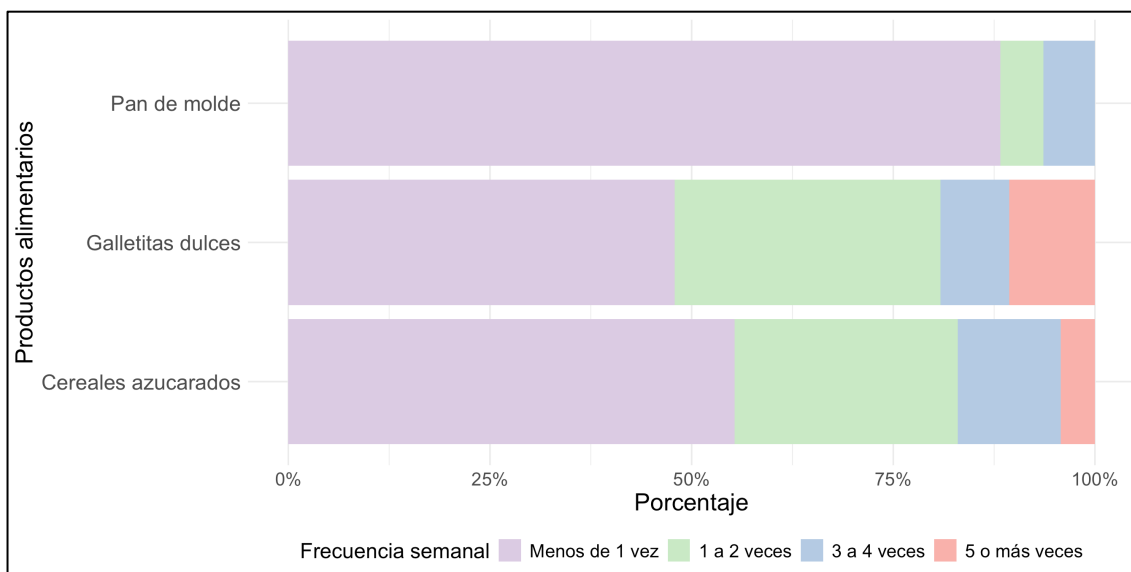


Ilustración 5: Frecuencia de consumo de alimentos panificados y cereales de desayuno.

Productos lácteos

En esta categoría se incluyeron al *yogur entero endulzado*, *postres a base de leche* y *leche chocolatada azucarada*. Se observó un patrón similar al de los productos panificados, mostrando en general un bajo consumo de estos alimentos, a excepción del *yogur entero endulzado* en donde las categorías semanales “1 a 2 veces” y “3 a 4 veces” adoptaron valores elevados (42,5 y 17%, respectivamente). Los *postres a base de leche* fueron los alimentos menos consumidos dentro de la esta categoría de PUP (Ilustración 6).

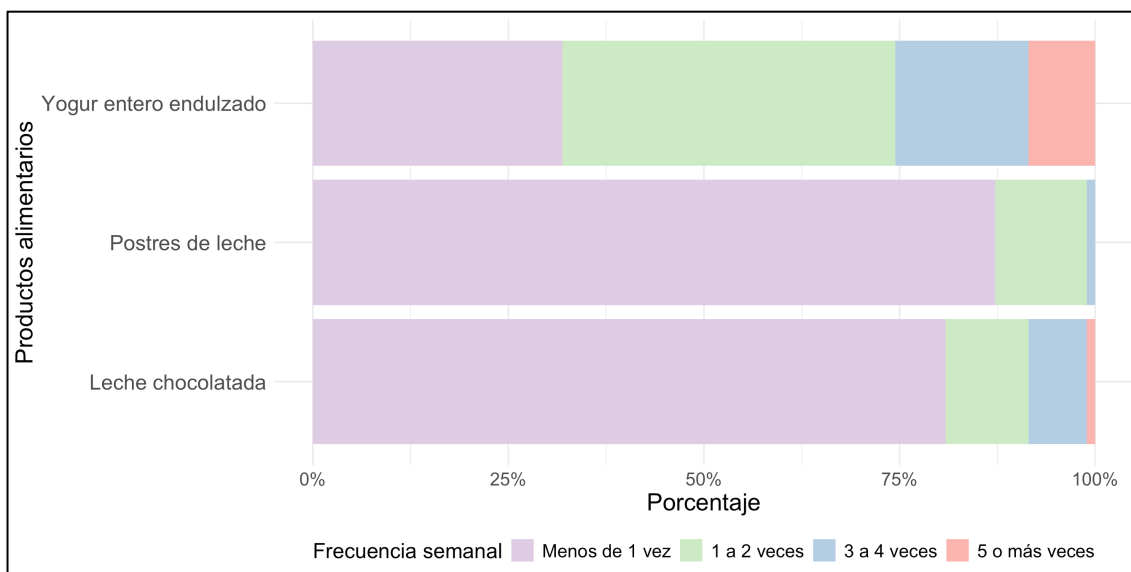


Ilustración 6: Frecuencia de consumo de productos lácteos.

Productos de copetín y dulces

En esta categoría de PUP se consideraron los alimentos: *palitos salados, papas fritas de paquete y chizitos, alfajor, barra de cereal, chupetines, caramelos y gomitas, chocolates y bombones y helados*. En general, estos PUP fueron poco consumidos en la muestra analizada ya que en todos los casos la frecuencia semanal “Menos de una vez” fue igual o superior al 50%. De acuerdo con esta categoría, el PUP menos consumido fueron las *barras de cereal* (7,5% para las frecuencias conjuntas “1 a 2 veces” y “5 o más veces”), seguidas por los *chocolates y bombones* y los *alfajores*. El consumo de *caramelos* fue, en varias categorías (más de 1 vez a la semana), el más elevado, alcanzando conjuntamente un 47,8% de la muestra (Ilustración 7).

La frecuencia semanal “1 a 2 veces” osciló, para los demás PUP, entre 20,2 y 29,8%, siendo excepciones el mayor consumo de *palitos salados* (40,4%) y *helados* (35,1%).

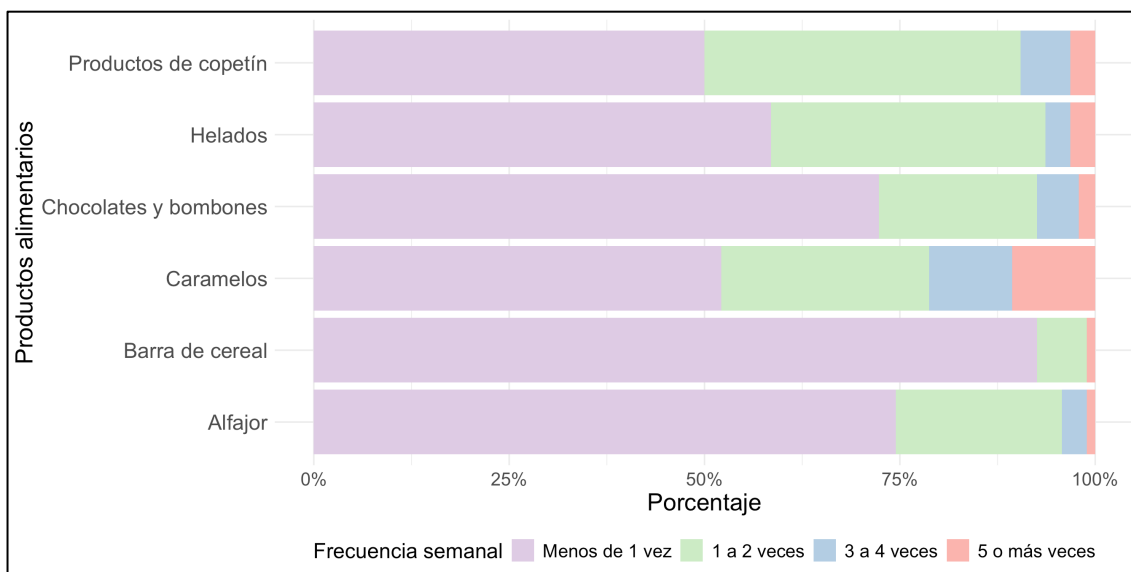


Ilustración 7: Frecuencia de consumo de productos de copetín y dulces.

Productos cárnicos para cocinar

En esta categoría de PUP se consideraron a las *hamburguesas congeladas (de carne pollo, pescado, verduras y/o soja)*, *rebozados de pollo, carne, pescado o queso, salchichas y fiambres y embutidos*. Los productos chacinados fueron los más consumidos por los niños estudiados, principalmente el grupo de fiambres y embutidos, seguidos por las salchichas. En estos dos casos un porcentaje de la población (4,3 y 3,2%, respectivamente) refirió un consumo superior de “5 o más veces”. Del mismo modo que para los productos de copetín y dulces, en todos los alimentos de esta categoría, el porcentaje de la muestra con consumo semanal “Menos de 1 vez” fue del 50% (Ilustración 8).

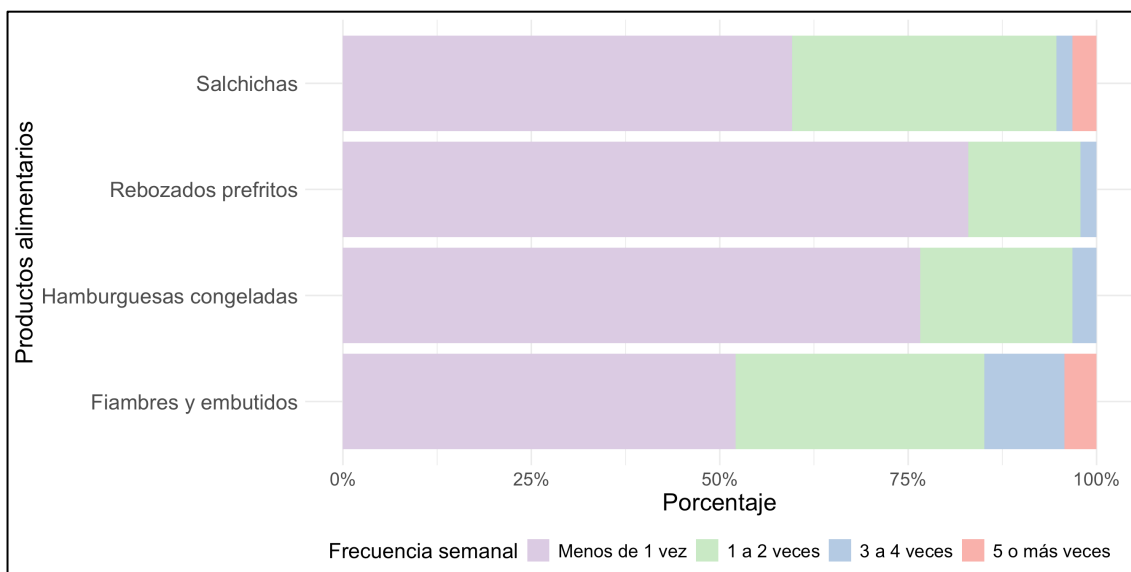


Ilustración 8: Frecuencia de consumo de productos cárnicos para cocinar.

Comidas preparadas fuera del hogar

Esta categoría de PUP estuvo compuesta por *pizza*, *panchos*, *papas fritas*, *sándwiches fríos*, *sándwiches calientes* y *empanadas*. Estos alimentos exhibieron un consumo bajo en la muestra analizada, siendo la frecuencia semanal “Menos de 1 vez” superior al 56%. El consumo semanal “1 a 2 veces” fue homogéneo (23,4-27,7%) a excepción de las *empanadas*, en donde el 42,6% reportó esta frecuencia semanal. Este alimento fue, de hecho, el más consumido junto con los *sándwiches fríos*, siendo este PUP el único alimento que presentó una frecuencia semanal de “5 o más veces” (5,3%) (Ilustración 9).

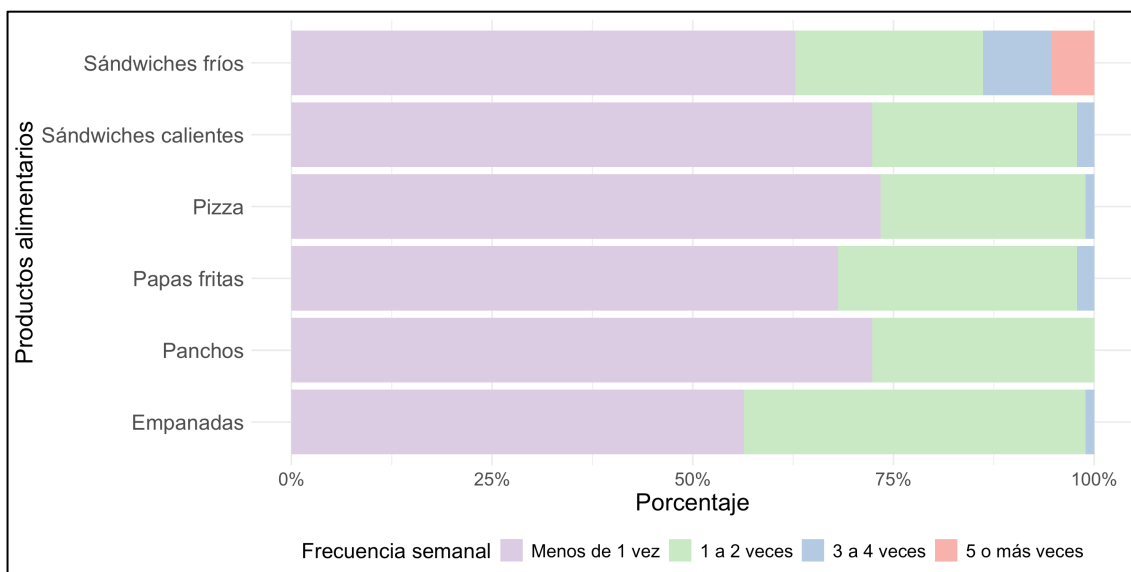


Ilustración 9: Frecuencia de consumo de comidas preparadas fuera del hogar.

Bebidas

En esta categoría se consideraron a las *gaseosas y aguas saborizadas*, los *jugos de frutas azucarados industrializados* y a las *bebidas energizantes y deportivas*. Las bebidas menos consumidas fueron aquellas con agregado de energizantes o sales minerales, en donde un 90,4% de la muestra analizada refirió un consumo de menos de una vez a la semana (Ilustración 10).

Particularmente en este grupo, el consumo menor a una vez a la semana fue reportando por menos del 50% de los hogares encuestados. Entre los alimentos analizados, considerando conjuntamente las categorías de consumo semanal “1 a 2 veces”, “3 a 4 veces” y “5 o más veces”, destacan las gaseosas y jugos industrializados con una proporción de 67,1 y 41,5%, respectivamente.

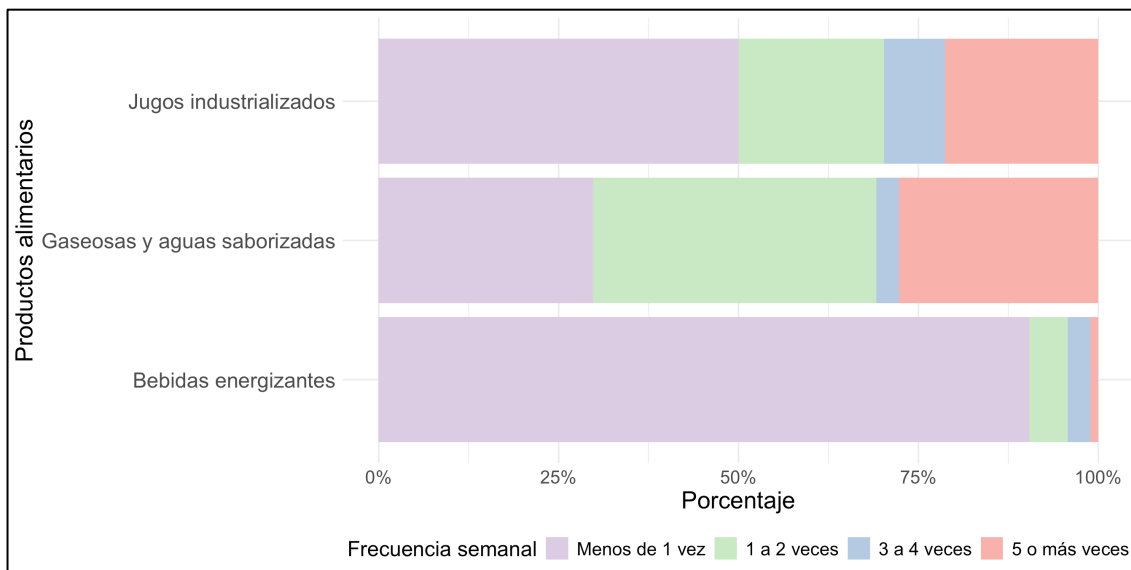


Ilustración 10: Frecuencia de consumo de bebidas.

Patrón de consumo de PUP

En la Ilustración 11 se muestra un histograma de frecuencias de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados. Los scores se generaron por sumatoria algebraica de acuerdo con lo expuesto en el apartado metodológico. El mínimo valor de consumo de PUP observado en la muestra fue de 0, mientras que el máximo fue de 34. Al aplicar la regla de Sturges se determinó un intervalo de clase de 4. Las clases más frecuentes fueron las correspondientes a scores entre 8 y 16 puntos, mientras que las menos frecuentes fueron, por un lado, scores bajos (0-8 puntos) y, por el otro, scores de consumo elevado (16-32 puntos). Se observó una baja frecuencia de los scores máximos (32-36 puntos).

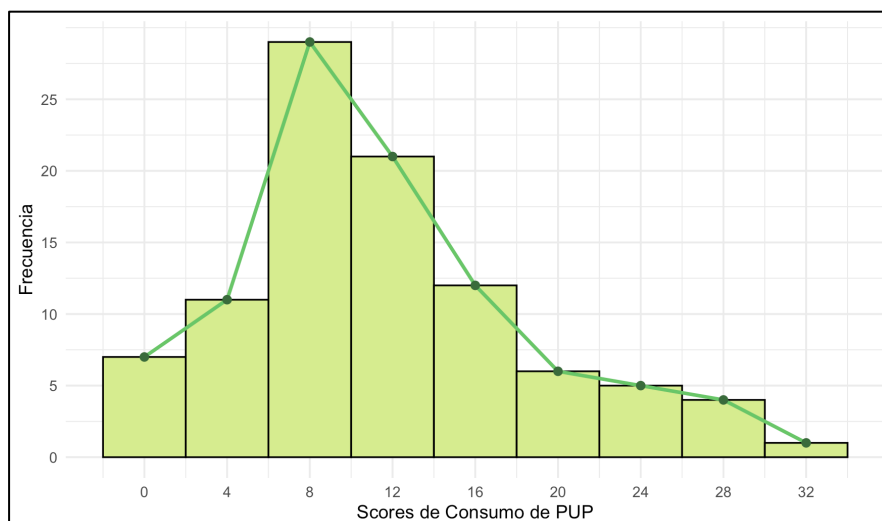


Ilustración 11: Histograma de frecuencia de scores de consumo de PUP.

Análisis socioeconómico

A continuación, como parte de la contextualización y caracterización de diferentes aspectos socioeconómicos familiares, se expondrán los resultados de la aplicación de la Encuesta socioeconómica de la Asociación Argentina de Marketing y la Cámara de Control y Medición de Audiencias.

En primer lugar, se determinó la cantidad de aportantes económicos del hogar, cuya proporción se expone en la Ilustración 12. La mayoría de los hogares encuestados presentó un total de 2 a 3 aportantes, mientras que solo una minoría (3,3%) posee más de 4 personas que contribuyen a la economía familiar.

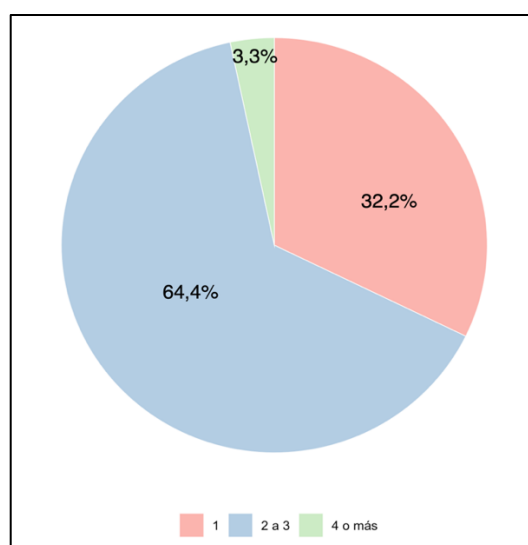


Ilustración 12: Cantidad de aportantes económicos del hogar.

La mayoría de los hogares (35,6%) tuvieron a *Trabajadores Autónomos u Obreros no Calificados* como el Principal Sostén del Hogar (PSH), seguido de un 21,1% de hogares con un PSH cuya ocupación es *Empleado sin jerarquía*. Decreciendo en valores porcentuales siguieron las actividades económicas *Comerciante sin personal, artesanos, encargados y supervisores, Profesional independiente* y *Obrero calificado o especializado*.

Las actividades que se presentaron en proporciones minoritarias fueron aquellas que constituyen los extremos en la distribución de los puntajes para esta sección de la Encuesta: *Ocupación sin inserción en actividad económica genuina (changas)* y *Dueño o alta dirección de empresas (1 a 5 empleados)*. En proporción intermedia (<5,6%) se encontraron aquellos hogares en donde el PSH desempeñaba actividades como *Técnico independiente y en relación de dependencia* o bien como *Pasivos e inactivos, jubilados* o en situación de *Desocupación*. Las demás categorías laborales (Anexo 10) abordadas en la Encuesta Socioeconómica no estuvieron presentes en la muestra analizada.

Al tener en cuenta el sistema de puntuación de esta encuesta (que oscila entre los 2 y los 32 puntos), las categorías más prevalentes en la muestra analizada presentan puntuaciones inferiores a 7. Las categorías laborales de mayor puntuación (*Dueño o alta dirección de empresas* y *Profesional independiente*), presentaron una prevalencia conjunta del 10% de la muestra analizada (Ilustración 13).

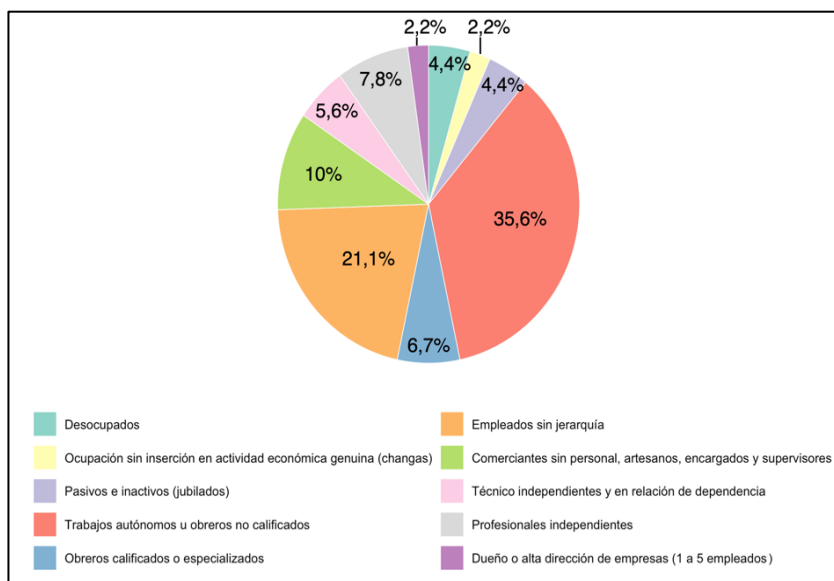


Ilustración 13: Tipo de ocupación del principal sostén del hogar (PSH).

El nivel educativo del PSH más prevalente fue el *Primario (completo o incompleto)- Secundario incompleto* (46,7%) (Ilustración 14). El siguiente nivel, de similar frecuencia, fue *Secundario completo, Terciario- Universitario incompleto* (43,3%). De forma concordante al porcentaje reportado para la ocupación del PSH, el 10% de la muestra presentó el nivel educativo *Universitario completo, Posgrado*. Considerando que los hogares cuyo PSH posee un nivel educativo *Universitario completo, Posgrado* incluyen, a su vez, la finalización de estudios secundarios, el porcentaje real de la muestra con estudios secundarios completos o superiores ascendió al 53,3%.

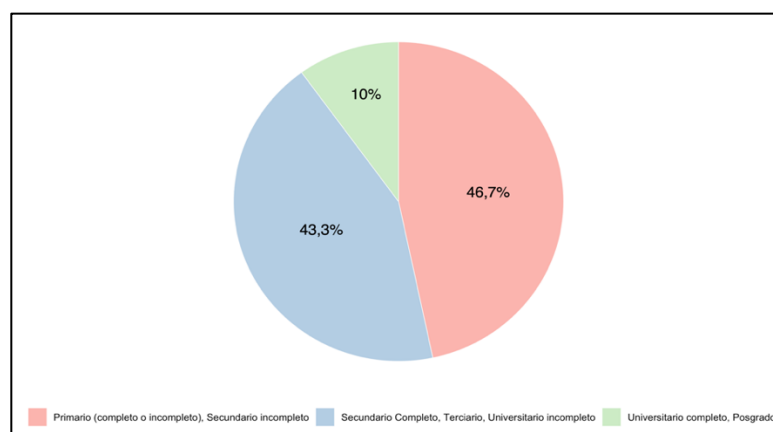


Ilustración 14: Nivel educativo del principal sostén del hogar (PSH).

En lo referente a la posesión de bienes y servicios en el hogar (Ilustración 15), se analizó el acceso a conexión a internet, disponibilidad de computadora y tarjeta de débito. El análisis individual de cada bien considerado reportó que un 85,6% de los hogares tienen acceso a internet, un 53,4% acceso a una computadora y un 78,9% disponibilidad de tarjeta de débito. Finalmente, un 5,6% de los hogares reportaron no tener acceso a ninguno de los tres bienes o servicios.

La mayor parte de los hogares encuestados reportó acceso a los tres bienes y servicios, seguido de los hogares que únicamente tenían disponibilidad de internet en el hogar y tarjeta de débito.

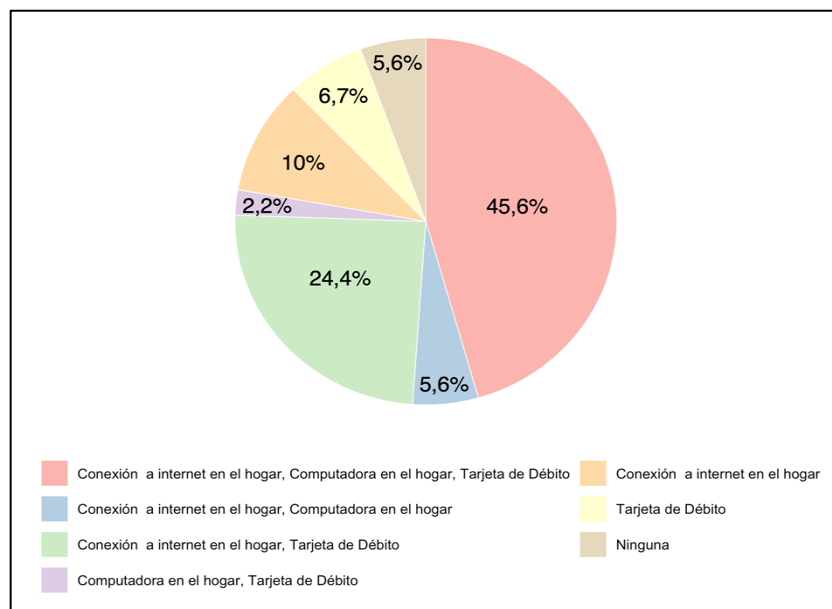


Ilustración 15: Posesión de bienes y servicios en el hogar.

Al tener en cuenta la posesión de autos de menos de 15 años de antigüedad en el hogar, un 77,8% de los hogares declararon no disponer de autos, un 20% reportó la posesión de un auto y un 2,2% afirmaron poseer 2 o más autos (Ilustración 16).

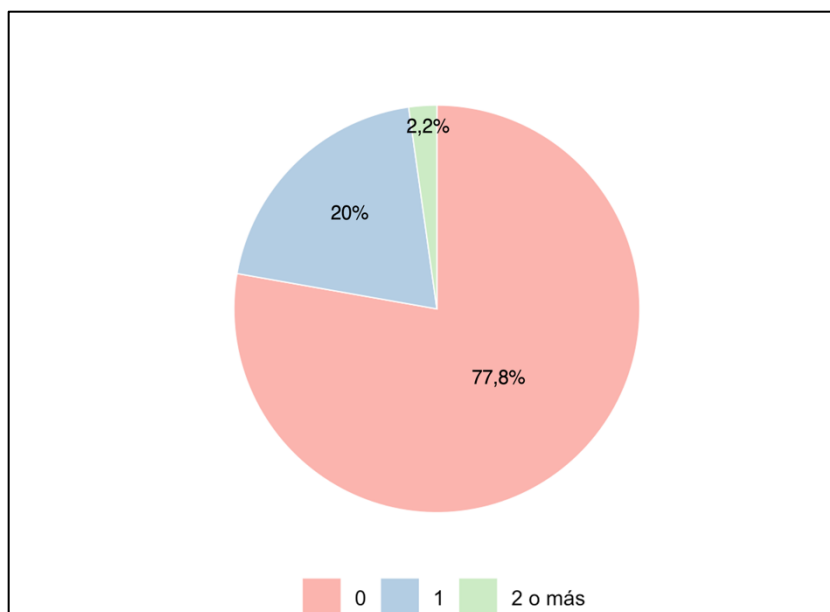


Ilustración 16: Cantidad de autos en el hogar.

Finalmente, respecto al tipo de cobertura de salud de las familias encuestadas, la mayoría recibe la atención en el Hospital Público, mientras que un 37,8% posee obra social, medicina prepaga o recibe atención en el sector privado.

Al aplicar el score de nivel socioeconómico, se observó que la mayoría de los hogares fueron categorizados como clase *Baja superior*, seguidos de las clases *Media Típica* y *Media Alta*. Las clases de proporción minoritaria (<5%) fueron la *Marginal* y la *Baja inferior*. La categoría de mayor nivel socioeconómico estuvo representada por un 17,8% de los hogares encuestados (Ilustración 17).

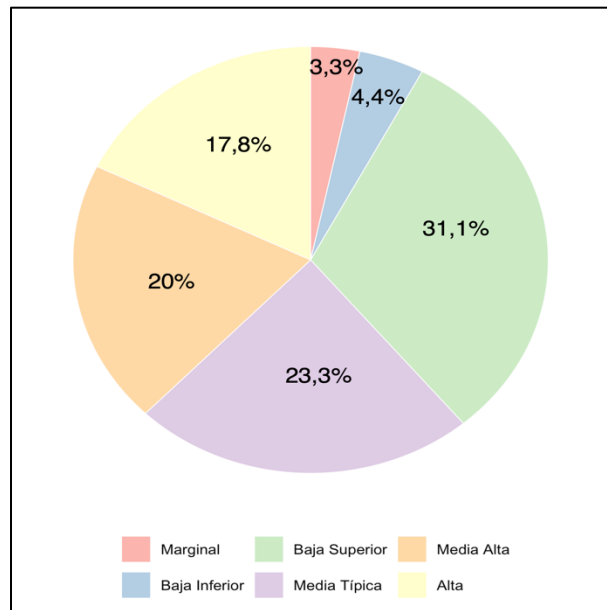


Ilustración 17: Categorías de nivel socioeconómico.

Contextualización Socioalimentaria

En la Ilustración 18 se muestra el comportamiento conjunto de los scores de diversidad alimentaria y consumo de alimentos procesados y ultraprocesados a través de un gráfico de dispersión. Se observó una disminución de la diversidad alimentaria al incrementar el consumo de PUP que, en sus valores extremos, mostró una menor dispersión. Los valores intermedios en el consumo de PUP evidenciaron un mayor rango en la diversidad alimentaria, con un patrón centralizado hacia dietas de moderada diversidad. Dada la concentración de los puntos en el gráfico de dispersión se puede afirmar que consumos elevados de alimentos procesados y ultraprocesados implican menor diversidad alimentaria.

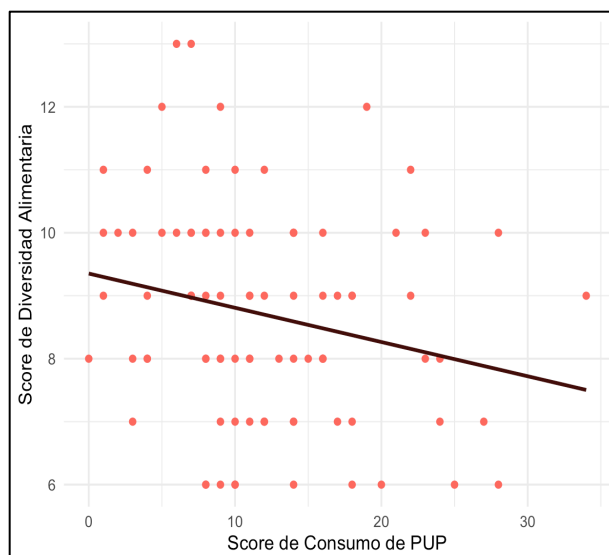


Ilustración 18: Gráfico de dispersión y línea de tendencia para los scores de diversidad alimentaria y consumo de PUP.

Al analizar estas variables alimentarias contextualizadas socioeconómicamente (Ilustración 19), se puede observar un patrón homogéneo en la diversidad alimentaria, con ciertos matices. La clase *Marginal* fue la que mostró la mayor diversidad alimentaria, seguido de valores similares para las categorías comprendidas entre *Baja Superior* y *Alta*. La clase *Baja inferior* presentó el menor score promedio de diversidad alimentaria, así como el mayor error estándar.

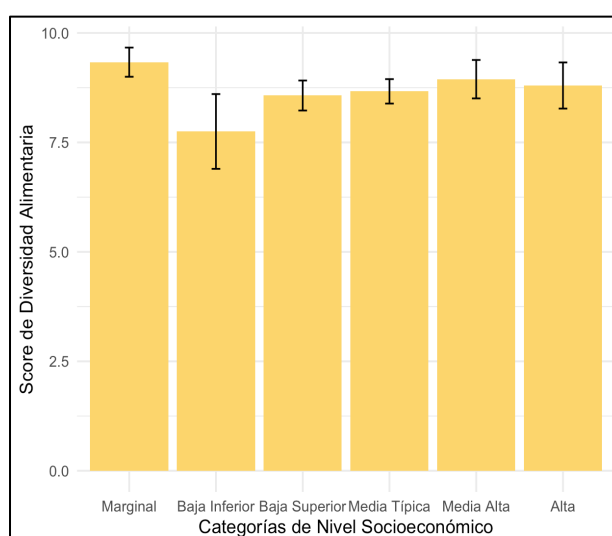


Ilustración 19: Scores promedio de diversidad alimentaria por categoría de nivel socioeconómico.

Respecto al consumo de alimentos procesados y ultraprocesados, como patrón general, se observó un descenso en el consumo de PUP al incrementarse el score socioeconómico. No obstante, el comportamiento de los scores promedio fue más errático. En esta oportunidad, la clase *Marginal* mostró los valores más bajos, notablemente inferiores a los valores más elevados presentados por la clase *Baja Inferior*. Las categorías restantes mostraron un consumo similar de alimentos procesados y ultraprocesados, con barras de error solapadas (Ilustración 20).

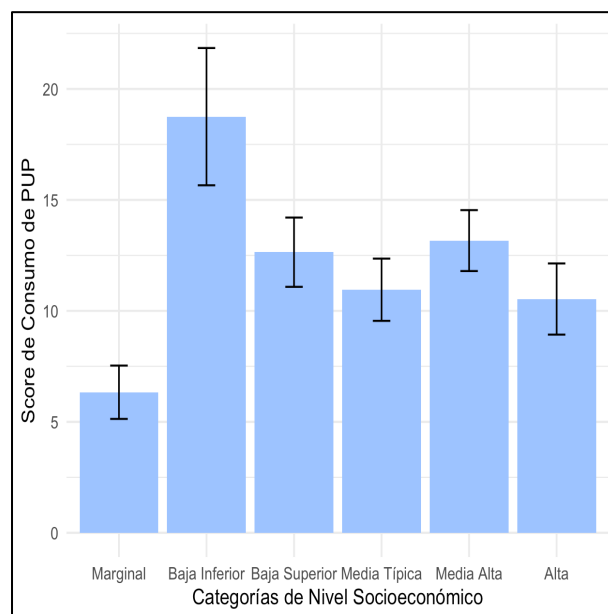


Ilustración 20: Scores promedio de consumo de PUP por categoría de nivel socioeconómico.

Análisis asociativo

Influencia Gen/Genotipo sobre la antropometría y composición corporal

Se ajustaron ocho modelos de regresión bajo el enfoque GAMLSS para evaluar la asociación entre distintos polimorfismos genéticos y variables antropométricas (IMC, ICT, ICC, SESTRI, porcentaje de grasa, masa grasa, masa magra y tasa metabólica basal). La Tabla 35 presenta los coeficientes de regresión (β) estimados para cada combinación de gen y genotipo. Se identificaron patrones consistentes en varios de los genes evaluados, en donde un incremento

en el valor absoluto del coeficiente para el genotipo con dosis doble del alelo de riesgo estuvo presente en la mayoría de los casos.

Para el gen *FTO* se observaron efectos discretos y variables según el genotipo y la variable respuesta. El genotipo AA presentó efectos negativos significativos para algunos índices antropométricos, como ICC ($\beta = -0,028$) y masa grasa ($\beta = -0,191$). Resulta llamativo el incremento del coeficiente para el índice SESTRI considerando el genotipo de riesgo.

Tabla 35: Coeficientes de regresión de cada gen de predisposición para cada índice antropométrico y de composición corporal.

Gen/ Genotipo		Modelos							
		IMC	ICT	ICC	SESTRI	%Grasa	Masa grasa	Masa Magra	TMB
<i>FTO</i>	AT	0,022	0,011	0,000	-0,141	0,050	-0,119	-0,072	-0,006
	AA	0,012	-0,030	-0,028	-0,119	-0,025	-0,191	0,019	0,001
<i>AgRP</i>	AG	0,104	0,048	0,059	0,026	0,080	0,141	0,040	0,123
	AA	0,122	0,040	-0,013	0,028	0,235	0,405	0,017	0,136
<i>GHRL</i>	AC	0,062	0,033	-0,024	0,008	-0,040	-0,199	-0,037	-0,028
	CC	0,135	0,038	0,039	0,027	0,058	0,165	0,067	0,073
<i>GLP1R</i>	AG	-0,055	-0,037	-0,019	-0,100	-0,062	-0,090	0,016	-0,058
	GG	-0,074	-0,031	0,026	-0,065	-0,125	-0,200	0,036	-0,086
<i>TMEM18</i>	TC	0,080	-0,002	-0,042	0,005	0,234	0,210	0,034	0,115
	TT	-0,032	-0,015	-0,016	0,080	-0,042	-0,178	0,056	-0,002
<i>CPE</i>	CT	0,039	0,001	-0,051	0,056	0,112	0,176	-0,040	-0,038
	CC	0,220	0,168	0,161	0,203	0,314	0,455	0,034	0,205
<i>SOCS3</i>	CT	0,004	-0,027	0,000	0,095	0,028	0,070	0,070	0,099
	CC	0,016	-0,049	0,000	0,090	-0,025	-0,046	0,107	0,090
<i>NEGR1</i>	AG	0,098	0,042	0,061	-0,009	0,143	0,308	0,058	0,112
	AA	0,124	0,033	0,036	-0,082	0,137	0,317	0,139	0,124
<i>MC4R</i>	AG	0,017	0,065	0,042	0,079	-0,025	0,000	0,100	-0,046
	GG	0,037	-0,041	-0,034	0,082	0,177	0,171	-0,060	-0,164

Colores en gradiente desde coeficientes positivos (Rojo) hacia los negativos (Azul)

AgRP, *CPE* y *NEGR1*, por su parte, mostraron efectos similares positivos sobre la mayoría de las variables antropométricas, con especial énfasis en la masa grasa, donde la doble dosis incrementó su influencia. Este patrón se replicó para el IMC, el porcentaje de grasa y la tasa metabólica basal, siendo su efecto estadísticamente significativo para todas estas variables. Constituyó una excepción la reducción significativa del coeficiente para el genotipo AA del gen *AgRP* que modela al ICC. Por otro lado, el gen *GHRL* presentó un marcado patrón de incremento estadísticamente significativo del IMC, ICC, masa magra y tasa metabólica basal. En contraste, para el gen *GLP1R* se observó una reducción significativa del porcentaje de grasa y la tasa metabólica basal, junto con un incremento del ICC.

El análisis de *SOCS3* y *MC4R* reveló efectos menores y heterogéneos. Para el primer caso, observándose un incremento de la masa magra en el genotipo de doble dosis del alelo de riesgo, y una reducción pequeña pero significativa en la tasa metabólica basal. Por su parte, los genotipos con alelos de riesgo de *MC4R* evidenciaron un efecto positivo para la mayoría de las variables respuesta consideradas, pero no se encontró significación estadística de este efecto. Resulta llamativa la reducción de la masa magra y la tasa metabólica basal en el caso de los genotipos con alelos de riesgo de este marcador. Finalmente, *TMEM18* evidenció un efecto positivo significativo del porcentaje de grasa y la tasa metabólica basal para el genotipo heterocigota y un incremento en la masa magra para el genotipo de doble dosis del alelo de riesgo.

Influencia de la diversidad alimentaria sobre la antropometría y composición corporal

La Tabla 36 muestra los coeficientes de regresión (β) de los scores de diversidad alimentaria obtenidos para cada combinación de gen y variable antropométrica. En términos generales, se detectó un efecto negativo discreto de la diversidad alimentaria sobre todos los indicadores antropométricos y de composición corporal. Una excepción fuerte y consistente fue observada para la

masa magra, la cual, en todos los modelos ejecutados presentó coeficientes de regresión positivos, significativos para los modelos que incluyen a los genes *GLP1R*, *TMEM18*, *CPE*, *SOCS3*, *NEGR1* y *MC4R*. Se encontraron otros efectos estadísticamente significativos para el incremento del ICC (en modelos que consideran a los genes *FTO* y *GHRL*) y la TMB (para el modelo que considera al gen *AgRP*), además de efectos negativos de la diversidad alimentaria sobre el IMC (para el modelo que incluye a *GHRL*), ICC (para *AgRP*, *CPE* y *NEGR1*) y la tasa metabólica basal (para los genes *TMEM18* y *SOCS3*).

Tabla 36: Coeficientes de regresión de los scores de diversidad alimentaria de cada modelo genético para cada índice antropométrico y de composición corporal.

Diversidad Alimentaria		Modelos							
		IMC	ICT	ICC	SESTRI	%grasa	Masa grasa	Masa Magra	TMB
Genes de predisposición	<i>FTO</i>	0,000	-0,008	0,003	-0,006	-0,013	-0,007	0,017	-0,004
	<i>AgRP</i>	0,000	-0,003	-0,004	-0,001	-0,001	0,014	0,015	0,007
	<i>GHRL</i>	-0,014	-0,004	0,002	-0,002	0,000	0,008	0,020	0,001
	<i>GLP1R</i>	-0,002	-0,006	-0,008	-0,001	-0,004	-0,012	0,017	-0,005
	<i>TMEM18</i>	-0,001	-0,005	0,000	0,000	-0,018	-0,029	0,009	-0,013
	<i>CPE</i>	-0,001	-0,005	-0,010	0,001	0,006	0,021	0,021	-0,001
	<i>SOCS3</i>	0,002	-0,005		-0,001	-0,006	0,007	0,021	-0,006
	<i>NEGR1</i>	0,007	-0,004	-0,003	-0,008	0,018	0,004	0,036	0,004
	<i>MC4R</i>	0,003	-0,006	-0,001	0,002	-0,001	0,027	0,014	-0,007

Colores en gradiente desde coeficientes positivos (Rojo) hacia los negativos (Azul)

Influencia del consumo de alimentos procesados y ultraprocesados sobre la antropometría y composición corporal

La Tabla 37 detalla los coeficientes de regresión (β) de los scores de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados obtenidos para cada combinación de gen y variable antropométrica.

Se observó, en la mayoría de los modelos, que los coeficientes β fueron negativos y de magnitud baja, indicando que un mayor consumo de alimentos

procesados y ultraprocesados se asoció con reducciones discretas en los indicadores antropométricos. Todos los modelos evidenciaron reducciones estadísticamente significativas del IMC, la masa grasa y la tasa metabólica basal ante el incremento unitario del score de consumo de PUP, a excepción de aquel que considera los genotipos de *NEGR1* para el IMC. Si bien no se detectaron efectos estadísticamente significativos (excepto los modelos que incluyen los genotipos de *FTO* y *CPE*), casi todos los coeficientes de regresión obtenidos para los modelos que infieren sobre el ICC fueron positivos. La salida unificada de los modelos se presenta en los Anexos 18 y 19.

Tabla 37: Coeficientes de regresión de los scores de consumo de PUP de cada modelo genético para cada índice antropométrico y de composición corporal.

Consumo de PUP		Modelos							
		IMC	ICT	ICC	SESTRI	%Grasa	Masa grasa	Masa Magra	TMB
Genes de predisposición	<i>FTO</i>	-0,006	-0,003	0,001	-0,001	-0,008	-0,029	-0,005	-0,009
	<i>AgRP</i>	-0,008	-0,001	0,000	-0,001	-0,008	-0,017	-0,004	-0,010
	<i>GHRL</i>	-0,014	-0,001	0,001	-0,001	-0,006	-0,021	-0,001	-0,008
	<i>GLP1R</i>	-0,006	-0,002	0,001	-0,001	-0,007	-0,024	-0,003	-0,010
	<i>TMEM18</i>	-0,006	-0,002	0,001	-0,002	-0,006	-0,023	-0,003	-0,010
	<i>CPE</i>	-0,006	-0,002	0,001	-0,002	-0,005	-0,023	-0,003	-0,007
	<i>SOCS3</i>	-0,006	-0,002		-0,001	-0,007	-0,025	-0,005	-0,008
	<i>NEGR1</i>	-0,004	-0,002	-0,001	-0,002	-0,004	-0,022	-0,002	-0,010
	<i>MC4R</i>	-0,006	-0,002	-0,001	-0,001	-0,006	-0,024	-0,002	-0,009

Colores en gradiente desde coeficientes positivos (Rojo) hacia los negativos (Azul)

Los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral brindan información para la caracterización del sobrepeso y la obesidad en la ciudad de San Salvador de Jujuy desde una perspectiva integral. Se incluyó información relevante acerca del perfil antropométrico, de composición corporal, genético, patrones alimentarios y características socioeconómicas familiares. Los hallazgos obtenidos, contextualizados en un escenario de transición alimentaria y

epidemiológica, buscan contribuir a una comprensión más precisa de los determinantes multifactoriales de la obesidad.

DISCUSIÓN

En la presente tesis se abordó la obesidad infanto-juvenil desde una perspectiva integral, estudiando la influencia de diferentes variantes genéticas predisponentes y patrones alimentarios sobre el estado nutricional y la composición corporal. El objetivo fue contribuir al conocimiento de esta interacción en niños y adolescentes obesos de San Salvador de Jujuy (Jujuy, Argentina) a través de un diseño de base familiar de tríos de caso-progenitores. Se observó una mayor asociación de ciertos marcadores moleculares de predisposición a la obesidad con diferentes indicadores antropométricos y de composición corporal. A su vez, se caracterizaron diferentes variables alimentarias contextualizadas socioeconómicamente que, al ser analizadas como determinantes de la antropometría y composición corporal, exhibieron asociaciones negativas (en el caso de la diversidad alimentaria) y no esperadas (en el caso del consumo de alimentos procesados y ultraprocesados), esto último atribuible a ciertos sesgos relativos al instrumento de evaluación.

La obesidad es un trastorno complejo en cuya etiopatogenia intervienen múltiples factores, tanto genéticos como ambientales (Han et al., 2010). En las últimas décadas, ha adquirido proporciones pandémicas como consecuencia de la convergencia de determinantes biológicos y tecnológicos, cuyo desarrollo ha favorecido el acceso a alimentos de alta densidad energética y promovido estilos de vida caracterizados por una reducida demanda energética diaria (Wang & Lobstein, 2006). El estudio de una condición compleja precisa una aproximación que contemple diversas perspectivas analíticas, permitiendo analizar sus componentes de forma individual e integradas en un marco asociativo que posibilite una comprensión integral y contextualizada del fenómeno en su conjunto.

Esta sección tiene por objetivo discutir de manera integral los resultados obtenidos, considerando inicialmente las características antropométricas y de composición corporal en ambos grupos etarios (infanto-juvenil y adulto), junto con los patrones alimentarios identificados y su contexto socioeconómico.

Posteriormente, se tratarán los hallazgos genéticos y se analizará la contribución conjunta de todas las determinantes para el desarrollo de obesidad.

Antropometría y estado nutricional

En el presente estudio, la valoración de las características antropométricas tanto en la muestra infanto-juvenil como en la adulta evidenció un patrón con dimorfismo sexual, con diferencias corporales que, en la mayoría de las variables evaluadas, fueron superiores en la muestra masculina en comparación con la femenina. Estas diferencias coinciden con lo extensamente reportado en la literatura, incluso en diferentes contextos socioeconómicos (Bogin et al., 2017; Gray & Wolfe, 1980).

Considerando la edad promedio de la muestra infanto-juvenil (~10,26 años), las tallas promedio observadas en ambos sexos (139,84 cm para las niñas y 142,63 cm en los niños) se ubicaron, para ambos casos, entre el percentil 50 y 75 al ser comparadas con los estándares nacionales establecidos por la Sociedad Argentina de Pediatría (2013). En Argentina, la única fuente oficial que proporciona información sobre la caracterización del estado nutricional en población infantil es la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (Durán et al., 2009). En el Noroeste Argentino, esta encuesta indicó que el 2% de la población pediátrica menor de 6 años presentaba bajo peso, mientras que la baja talla comprometía al 8%.

Estos hallazgos resultan llamativos por dos razones principales: en primera instancia, se ha reportado que la población pediátrica que vive en zonas de altitud tienden a presentar patrones de crecimiento diferenciales, desde retardo hasta variaciones en la velocidad del crecimiento lineal (Malik, 1984). En segundo lugar, como describieron Papadimitriou y colaboradores (2006) en una investigación conducida sobre niños en edad prepuberal, el desarrollo temprano de la obesidad podría ir precedido de una aceleración del crecimiento en los primeros años de vida. Estos autores concluyeron que la aceleración del

crecimiento (patrón presente al considerar el ambiente de elevada altitud) en los primeros años de vida puede ser un factor predictivo de la obesidad futura.

Baye y Hirvonen (2020) describieron que los niños que residen en altitudes de 1.500 metros o más sobre el nivel del mar presentan una trayectoria de crecimiento inferior a la de sus homólogos que viven en altitudes más bajas, por lo tanto, la talla final sería alcanzada de forma precoz. A este respecto, las tallas promedio encontradas para la población adulta en la presente tesis mostraron gran similitud con las observadas en un estudio reciente realizado por Andrade y colaboradores (2022), quienes describieron una variación heterogénea en las variables antropométricas en el Noroeste Argentino. En su estudio, las provincias andinas de Jujuy y Salta evidenciaron las estaturas promedio más bajas de la región, junto con los valores más elevados de porcentaje de grasa corporal.

El patrón sexual dimórfico mencionado anteriormente fue replicado por el perímetro de cintura, constituyendo la única excepción el perímetro de cadera, mayor en la muestra femenina en los dos grupos etarios. Estas variables antropométricas, utilizadas tanto individual como conjuntamente, son indicadoras de la distribución de la adiposidad (Palmer & Clegg, 2015).

A este respecto, considerando la edad promedio de la muestra infanto-juvenil, se interpreta que las diferencias en la distribución de la adiposidad, responsables de la variación en los perímetros de cintura y cadera, podrían vincularse al dimorfismo sexual en el patrón de acumulación adiposa que se manifiesta con mayor intensidad durante la pubertad (Horlick et al., 1999).

Al analizar ambos perímetros conjuntamente, a través del Índice Cintura-Cadera, un indicador de gran precisión para la valoración de la grasa corporal total y la masa grasa intra-abdominal (Martínez-Gómez et al., 2010; Shields et al., 2012), la población masculina mostró, en ambos grupos etarios, un valor promedio más elevado del ICC, indicando esto una distribución centralizada de la adiposidad. Este resultado ha sido alcanzado en numerosas investigaciones llevadas a cabo en Sudamérica (Bacopoulou et al., 2015), Europa (Bamoshmoosh

et al., 2013; Klimek-Piotrowska et al., 2015) y otros continentes (Mederico et al., 2013; Mushtaq et al., 2011).

En población pediátrica, los valores elevados de ICC cobran mayor relevancia dado el incremento en la probabilidad de padecer prematuramente diferentes alteraciones cardiovasculares (González Jiménez et al., 2011). Por su parte, en población adulta, la forma clásica de distribución androide o centralizada de la obesidad se encuentra altamente asociada con desórdenes metabólicos y constituye un factor de riesgo cardiovascular muy importante (Palmer & Clegg, 2015; Rosales, 2012). Una de las ventajas del ICC es que incrementa su especificidad para valorar el patrón de distribución de la grasa sin ser influenciado por la talla (Hernández et al., 2010), haciendo posible su utilización conjunta con el índice de masa corporal.

Considerando que el IMC constituye un indicador indirecto del incremento del peso corporal, presumiblemente asociado al aumento de la masa grasa, se observó que los valores medios del ICC se incrementaron progresivamente con el aumento del IMC. Esta tendencia se manifestó de manera consistente tanto en la población general como al analizarse por sexo. Este resultado coincide con lo reportado por numerosos autores (Albañil Ballesteros et al., 2012; González-Jiménez et al., 2013; Martínez Vizcaíno et al., 2006), quienes sugieren que dicha asociación podría explicarse por la mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en las poblaciones evaluadas. En este sentido, dado que la muestra analizada en la presente tesis doctoral está constituida exclusivamente por casos con exceso de peso, es probable que esta condición haya favorecido la aparición de dicho patrón en los valores de ICC.

En la presente tesis, el ICT mostró un comportamiento similar al ICC, siendo en este caso ligeramente superior en la población masculina, situación que ya ha sido reportada por numerosos autores, quienes afirmaron que el ICT no varía con la edad, el sexo ni la maduración puberal (Hernández Rodríguez & Duchi Jimbo, 2015; Marrodán et al., 2013). Para ambos índices, la población

analizada presenta fundamentalmente exceso de adiposidad. El ICC y el ICT constituyen herramientas sencillas y no invasivas de diagnóstico de la obesidad eficaces en la detección de riesgos cardiometabólicos (Hernández Rodríguez & Duchi Jimbo, 2015).

Al considerar la distribución de la muestra según estado nutricional, resultó llamativo que, en la muestra infanto-juvenil, todos los varones presentaron exceso de adiposidad según el ICT, mientras que en las mujeres se observó un porcentaje (12,2%) categorizadas sin adiposidad central. Asimismo, resulta importante notar que los individuos masculinos con distribución central de la adiposidad se encontraron representados en ambas categorías del ICC. Estas variaciones podrían justificarse alternativamente en el hecho de que el IMC subestime la prevalencia de exceso de peso, o en que la categorización por ICT sobreestime el exceso de adiposidad en las edades cercanas al promedio analizado en la presente tesis, resultados ya encontrados por Arnaiz y colaboradores (2014).

Este fenómeno se relaciona con el uso de puntos de corte que constituyen límites estadísticos establecidos a partir de una población específica que, al ser aplicados en poblaciones diferentes, podrían presentar variaciones significativas (Tapia Ceballos, 2007). En consecuencia, para que estos valores de referencia reporten con mayor exactitud las prevalencias de diferentes estados nutricionales, el exceso de adiposidad o puedan ser aplicados conjuntamente con otros indicadores, deberían establecerse a partir de muestras representativas lo más similares a las poblaciones locales.

Finalmente, el índice SESTRI, calculado a partir del cociente entre los pliegues adiposos subcutáneos subescapular y tricipital, mostró un comportamiento concordante con el PCI y el ICC, reportando un mayor porcentaje de individuos con distribución centralizada de la adiposidad. Este índice, de gran utilidad en población infanto-juvenil (Martínez et al., 1993), mostró resultados coincidentes con diferentes estudios nacionales (Cordero &

Cesani, 2020) e internacionales (Kaplowitz et al., 1989; Rolland-Cachera et al., 1990).

Composición Corporal

La utilización de la composición corporal total es una herramienta importante que aumenta la precisión diagnóstica y discrimina mejor la etiología de los estados de malnutrición (Moreno-Romero & Serrano, 2009). En la muestra infanto-juvenil analizada, se observó una mayor cantidad de masa magra que grasa en la muestra, no diferente estadísticamente entre sexos. A este respecto, se reportó en la literatura que los niños obesos, al igual que los adultos obesos, tienden a desarrollar una mayor masa magra, además de grasa durante su crecimiento (Molnár & Schutz, 1998; Schutz et al., 2002).

Se observaron diferencias intersexuales en todo el perfil de composición corporal, aunque solo significativas para la tasa metabólica basal en la población infanto-juvenil estudiada. La mayoría de las diferencias se fundamenta principalmente en que el empuje puberal no se produce uniformemente, en los niños se produce unos dos años más tarde que en las niñas y a mayor velocidad (Hopkins et al., 2017; Wright et al., 2002). Este crecimiento precoz más rápido, que puede influir tanto en la masa magra como en la masa libre de grasa, también se ha relacionado con la obesidad posterior (Ong et al., 2000).

Asimismo, Sabageh & Ojofeitimi (2013) afirmaron que el dimorfismo sexual en la composición corporal se encuentra caracterizado por valores significativamente mayores del porcentaje de grasa corporal en las mujeres, pudiendo esto ser explicado por factores como la maduración sexual, el estrato socioeconómico, los patrones dietarios, los niveles de actividad física, entre otros (González Jiménez et al., 2011). Sin embargo, en el presente estudio, al tratarse de una población pediátrica totalmente conformada por individuos con exceso de peso, estas diferencias esperables podrían verse atenuadas por la condición

común de sobrepeso y obesidad, que genera un patrón de acumulación grasa elevado en ambos sexos, suprimiendo las diferencias fisiológicas habituales.

Además, es importante considerar que los métodos de bioimpedancia, como el utilizado para evaluar la composición corporal en este estudio, tienden a subestimar el porcentaje de grasa cuando los individuos son obesos (Hosking et al., 2006; Sun et al., 2005), lo que podría contribuir a la ausencia de diferencias intersexuales observadas en la muestra infanto-juvenil. Sumado a esto, el porcentaje de grasa corporal, si bien es un indicador relevante de adiposidad, no tiene en cuenta *per se* la estatura, las proporciones corporales y la masa corporal magra (Wells, 2001), dificultando la cuantificación de la adiposidad general. Este aspecto es particularmente importante en poblaciones obesas, donde adquiere mayor relevancia la distribución del tejido adiposo y la variación en las características antropométricas.

Si bien no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos, los valores observados fueron elevados en comparación a numerosos estudios en poblaciones mundiales (Kurtoglu et al., 2010; McCarthy et al., 2006; Moreno et al., 2007). Asimismo, como se confirmó por métodos antropométricos, la masa grasa en promedio se encontraría dispuesta de forma centralizada. A este respecto, diversos autores señalaron que son los niveles elevados de grasa corporal, especialmente de distribución central, los que se encuentran más estrechamente relacionados con complicaciones en la salud en la vida adulta (Gasteyger & Tremblay, 2002; Lamarche, 1998).

Finalmente, en relación con la tasa metabólica basal, se identifican dos aspectos analíticos relevantes para el presente estudio: (1) las diferencias intersexuales y (2) los valores incrementados en comparación con población pediátrica con normopeso. En cuanto a las diferencias entre sexos, estas pueden explicarse desde una perspectiva fisiológica, ya que, incluso en condiciones de obesidad, los varones suelen presentar una mayor actividad metabólica basal en relación con las mujeres. Esto se debe a un mayor volumen de tejido magro,

diferencias hormonales y factores genéticos que influyen sobre el gasto energético en reposo (Johnstone et al., 2005). Respecto al segundo aspecto, diversos autores han reportado que los niños y adolescentes obesos presentan un gasto energético diario superior al de sus pares con normopeso (Ekelund et al., 2002; Lazzer et al., 2003), situación derivada del mayor costo energético que implican las actividades tanto de carga como de mantenimiento de los tejidos en individuos con exceso de peso.

Contextualización alimentaria y socioeconómica

Las características antropométricas, de composición corporal y relativas al estado nutricional previamente analizadas no se manifiestan de manera aislada, sino que se encuentran estrechamente vinculadas con los entornos alimentarios y socioeconómicos en los que se desarrollan los individuos. Los patrones dietéticos, la disponibilidad de alimentos y las condiciones sociales configuran un escenario que modifican las características corporales de las personas.

La integración de diferentes fuentes de información permite no solo profundizar en la comprensión de los factores condicionantes de la obesidad, sino también aportar información útil para el diseño de intervenciones de salud pública adaptadas a las características sociales, económicas y culturales de la población estudiada. Por ello, a continuación, se aborda la contextualización alimentaria y socioeconómica de la población en estudio, con el objetivo de identificar factores ambientales y socioeconómicos que, en interacción con las determinantes biológicas, puedan contribuir a la comprensión integral del entorno obesogénico.

Diversidad alimentaria

Como se ha señalado en el apartado introductorio, los procesos de occidentalización, urbanización y mecanización que han tenido lugar en la mayoría de los países durante las últimas décadas han impulsado profundas

transformaciones en los patrones alimentarios y en los estilos de vida de las poblaciones. Estos cambios se han caracterizado, principalmente, por una mayor disponibilidad y consumo de dietas hipercalóricas, ricas en grasas y alimentos de alta densidad energética, acompañados de una marcada reducción en los niveles de actividad física (Popkin, 2001). Esta tendencia, que trasciende lo alimentario para instalarse como un fenómeno social complejo, ha dado lugar a la configuración de entornos denominados obesogénicos, los cuales promueven conductas que favorecen el incremento de peso y dificultan su control (Sturm, 2004, 2005). Por esto, en la presente tesis, se consideró particularmente relevante explorar la diversidad alimentaria y el consumo de alimentos ultraprocesados, a fin de identificar posibles patrones que pudieran contribuir a explicar las diferencias observadas en los indicadores antropométricos evaluados.

A partir del Recordatorio de 24 horas, se pudo determinar un mayor consumo de los grupos de alimentos *Cereales, Dulces y Especias, condimentos y bebidas* en los hogares analizados (>90 hogares refirieron consumo). Este resultado se corresponde con los hallazgos de otros estudios que exploraron la asociación entre la calidad de la dieta y la seguridad alimentaria en el hogar, reportando que, en situaciones de inseguridad o en contextos de vulnerabilidad socioeconómica, se reduce el consumo de frutas, verduras, carne y productos lácteos, mientras que se incrementa el consumo de alimentos densos en energía y pobres en nutrientes como algunos cereales, dulces y grasas (Darmon et al., 2002; Sharkey et al., 2012; Treviño et al., 1999). A su vez, el consumo de *Carnes, la Leche y productos lácteos* y los *Aceites y Grasas* fue referido en aproximadamente el 75% de los hogares relevados. Estos grupos aportan nutrientes de alta calidad biológica y biodisponibilidad y representan una parte importante de la alimentación habitual (Mozaffarian & Wu, 2018; Scollan et al., 2017).

Los grupos alimentarios más consumidos tienen un correlato profundo con el modelo o patrón alimentario argentino que, al igual que en otros países del cono sur, se encuentra ordenado al eje trigo-carne (Morón, 1996). A pesar de

lo propicio de este modelo en nuestro país, los procesos de transición alimentaria han producido cambios que, desde la década de los 90s han mostrado un descenso en el consumo de carne vacuna a expensas de un aumento en el consumo de pollo, cerdo y productos cárnicos semielaborados, así como una disminución del consumo de pan fresco a favor del consumo de amasados, pastas secas y alimentos de mayor procesamiento que disminuyen su valor nutricional (Zapata et al., 2016).

En contraste, los grupos de consumo intermedio (*Raíces y tubérculos blancos, Frutas, Huevos*, entre otros) han sido consumidos en menos de la mitad de los hogares relevados. Especialmente en contextos como el argentino, la inclusión de alimentos ricos en vitaminas, minerales y oligoelementos se ve complejizada dado que el incremento sostenido del costo de frutas, verduras y productos de origen animal dificulta su acceso, particularmente en sectores de menores recursos (Sudriá et al., 2020).

Los grupos alimentarios menos consumidos, integrados por la *Carne de vísceras, Pescado y Mariscos* y las *Legumbres, nueces y semillas*, fueron reportados en menos de 10 hogares. Cabe destacar que el consumo de pescado no es habitual en las poblaciones del Noroeste Argentino debido a los hábitos alimentarios y a la disponibilidad geográfica (de Piero Belmonte et al., 2017). Respecto a este limitante, estos autores concluyeron que, en esta región, el consumo de alimentos ricos en calorías y pobres en micronutrientes es más habitual ya que facilitan la saciedad, tienen alto aporte energético y menor precio.

En este sentido, los índices de diversidad alimentaria se constituyen en herramientas valiosas para interpretar cómo las características sociales y culturales de una comunidad pueden incidir en sus patrones de consumo y en los riesgos nutricionales asociados. Tal como se ha planteado en trabajos previos, en determinados contextos culturales la malnutrición puede coexistir con una aparente disponibilidad de alimentos básicos, debido a dietas monótonas, excesivamente diversas o desbalanceadas (Romo, 2001).

Los índices de diversidad de alimentos permiten explorar de qué manera la variedad en la dieta influye y se ve influida no solo por las decisiones alimentarias cotidianas sino también por el nivel de consumo de ciertos grupos alimentarios (Helman, 2007; Messer, 1989), lo que favorecería la aparición y desarrollo de obesidad y otras condiciones relacionadas a la dieta.

Desde esta perspectiva, resulta imprescindible comprender la interacción entre los patrones alimentarios y sus determinantes socioeconómicos. Este enfoque integral no solo permite identificar los factores que condicionan el riesgo individual y colectivo, sino que además ofrece información estratégica para el diseño de intervenciones preventivas y de promoción de la salud adaptadas a las particularidades sociales, económicas y culturales de los grupos estudiados.

En América Latina existe una alta asociación entre la inseguridad alimentaria y la pobreza (FAO, 2012) y, a su vez, el aumento significativo de los precios de los alimentos pone en grave riesgo el consumo de los mismos, específicamente en los consumidores pobres, haciendo que se disminuya la cantidad y diversidad de la dieta (FAO, 2011). A este respecto, al realizar el análisis conjunto de la categorización por nivel socioeconómico con el score de diversidad alimentaria, se observó homogeneidad en el patrón de diversidad por estrato social, en donde la categoría *Marginal* mostró los valores más elevados de diversidad alimentaria. Este resultado se encuentra sesgado positivamente dado que las personas de esta clase social asistían a comedores comunitarios.

Es así como, en estos espacios, aunque la situación socioeconómica familiar sea crítica, se busca garantizar una oferta alimentaria diversa por los programas de asistencia alimentaria estatales o de organizaciones sociales. Estas instituciones funcionan con criterios mínimos de planificación alimentaria que incluiría una gran variedad de alimentos por un bajo costo, lo que pudo haber elevado artificialmente los indicadores de diversidad alimentaria en sectores que, si se alimentaran únicamente por sus propios medios, tendrían dietas más monótonas y deficitarias.

De forma congruente, el patrón esperable dadas las características socioeconómicas de la muestra se puede observar a partir de la categoría *Baja Inferior*, en donde el índice de diversidad alimentaria se incrementa de forma sostenida hacia las clases de mayor capacidad adquisitiva. Se ha documentado que, en la medida que aumentan los ingresos y el gasto destinado a la compra de alimentos en el hogar, se favorece la elección de una variedad más amplia de alimentos con diferentes atributos como textura, apariencia, sabor, aroma y facilidad de preparación (Hoddinott & Yohannes, 2002; Melgar-Quíñonez et al., 2005).

Consumo de Alimentos Procesados y Ultraprocesados

Los alimentos ultraprocesados son, según la clasificación NOVA, *formulaciones de ingredientes, en su mayoría de uso industrial, derivados de una serie de procesos industriales* (Monteiro et al., 2018). Estos alimentos presentan menor proporción de hidratos de carbono complejos y fibra, junto con un incremento en la proporción de grasas saturadas y azúcares (Chevassus- Agnes, 1994; Perisse et al., 1969). El proceso de transición alimentaria favoreció tanto el incremento en el procesamiento de los alimentos así como el descenso del consumo de frutas, verduras y cereales integrales (Astrup et al., 2008; Hughes & Lawrence, 2005; Popkin, 2006).

Particularmente, los hogares encuestados reportaron un bajo consumo de productos de *Panificación y cereales de desayuno*, en donde el alimento menos consumido fue el *Pan de molde envasado*, sugiriendo una limitada incorporación habitual de este tipo de productos en la dieta cotidiana. Este resultado contrasta parcialmente con lo reportado en la literatura, donde se ha documentado un aumento constante en el consumo de pan y productos de panadería en todo el mundo, debido principalmente al crecimiento demográfico (Eglite & Kunkulberga, 2017). No obstante, dado el incremento en los precios finales de los productos procedentes del trigo y la carne de vacuno (Feeney & MacClay, 2016)

y al valor agregado que constituye la disponibilidad post-procesamiento del pan envasado es que este se dificulta la adquisición y consumo de este tipo de alimentos.

Respecto a los *Productos lácteos*, el patrón de consumo fue en general bajo, en concordancia con lo reportado para otras categorías de alimentos ultraprocesados en la presente investigación. Resulta relevante mencionar la mayor frecuencia de consumo de *Yogurt entero endulzado*, en donde se observó una elevada proporción de hogares que refirieron consumo de 1 a 4 veces semanales. Al respecto, Aguirre (2003) trató esta cuestión bajo el paradigma de que, en Argentina, existe una “cultura de la leche”, en donde representa un signo de cuidado y protección maternal en el hogar entre grupos de edad y de solidaridad entre clases en los programas de asistencia social. A su vez, esta autora analizó la divergencia en el consumo de estos productos posterior a la reestructuración de la industria láctea, en donde el consumo de alimentos de mayor procesamiento se orientó hacia consumidores de mayor ingreso. Esto se encontraría reflejado en la menor frecuencia del consumo de *Leche chocolatada* y *Postres a base de leche*.

El yogurt como alimento suele percibirse socialmente como saludable, accesible y de buena aceptación sensorial, especialmente en niños (Britos et al., 2024), esto produce que se encuentre disponible en programas de asistencia alimentaria, comedores comunitarios y hospitales. Este patrón diferencial permite advertir que, además del nivel socioeconómico, el contexto de acceso alimentario y las representaciones sociales sobre los alimentos inciden notablemente en su elección y frecuencia de consumo.

Los *Productos de copetín y dulces*, grupo constituido por alimentos de elevada palatabilidad, mostraron un patrón general de consumo reducido. Desde las primeras décadas del siglo XX hasta la actualidad, los productos dulces devinieron en uno de los rasgos constitutivos de la alimentación en la niñez (Scheinkman, 2022), caracterizados por una elevada disponibilidad y bajo costo.

A este respecto, el estudio acerca de los cambios alimentarios en Argentina realizado por Zapata y colaboradores (2016) evidenció el mismo patrón observado para la población de la presente tesis, con un incremento sostenido en el consumo de *Helados* y *Caramelos*, junto con una menor proporción de *Chocolates* y *bombones*. Como reportaron Torresani y colaboradores (2007), el helado fue el alimento más elegido por individuos en edad escolar. A su vez, se observó también un consumo casi nulo de *Barras de cereal*. Las diferencias en el consumo de este grupo de alimentos se encontrarían fundamentadas, en primera instancia, en las diferencias en el costo de adquisición.

Respecto al grupo de *Productos cárnicos para cocinar*, se observó un consumo más elevado de *Fiambre* y *embutidos*, seguido de *Salchichas*. Diversos autores reportaron el incremento en la frecuencia de consumo de fiambres y embutidos, principalmente dado por su rápida disponibilidad y facilidad de cocción (Albornoz & Britos, 2023; Fortino et al., 2020; Zapata et al., 2016). Un patrón similar de consumo de productos cárnicos fue observado por Federik y colaboradores (2020) en una investigación conducida en contexto de aislamiento preventivo por la pandemia de COVID19. Estos autores afirmaron además que cerca del 88% de los encuestados no cumple con las recomendaciones nutricionales de consumo diario de carnes para la población argentina.

En el grupo de *Comidas preparadas fuera del hogar*, todos los alimentos fueron consumidos menos de una vez a la semana en más del 50% de los hogares encuestados, evidencia un patrón homogéneo. Este hallazgo podría vincularse a las características socioeconómicas de la población evaluada, las cuales pueden influir en la posibilidad económica de acceder a este tipo de alimentos que, en muchos contextos, suelen tener un costo superior al de las preparaciones caseras. Una excepción la constituye el consumo de empanadas que, si bien son productos típicos del Noroeste y Cuyo, la globalización hizo que actualmente se consuman en todo el territorio a precios asequibles y, en muchas situaciones, de manufactura casera (Kovalskys et al., 2020). Se ha sugerido que para aquellos

alimentos que están muy arraigados culturalmente en la población, las diferencias sociales y económicas parecen desdibujarse (Gómez et al., 2019).

El mayor consumo de sándwiches fríos, como se mencionó anteriormente en el apartado de los fiambres, podría interpretarse a partir de la practicidad y versatilidad de este tipo de preparaciones, que permiten adaptar su consumo a diferentes momentos del día, especialmente en contextos escolares o laborales.

Finalmente, el análisis del grupo de las *Bebidas* reportó un elevado consumo de *Gaseosas y aguas saborizadas* y *Jugos industrializados*, junto con un consumo casi nulo de *Bebidas energizantes*. En Argentina, este patrón puede explicarse por una concepción cultural arraigada en sectores de bajos ingresos, donde se tiende a incorporar energía a través de azúcares agregados, en contraposición a otras fuentes de mejor calidad nutricional, pero de menor accesibilidad económica (Kovalskys et al., 2020).

Este comportamiento no es exclusivo del contexto local, ya que en numerosas regiones del mundo se ha registrado un elevado consumo de estos alimentos, lo que refleja dietas de baja calidad nutricional (Cerdán & Romero, 2020). Estas bebidas tienen alto contenido de azúcares libres, incrementan la densidad energética de la dieta sin aportar valor nutricional significativo y no inducen la saciedad. En definitiva, este grupo de alimentos favorece un mayor consumo calórico total y aumenta el riesgo de ganancia ponderal no saludable (Araneda et al., 2015; Silva & Durán, 2014).

El patrón de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados puede interpretarse a la luz de las características socioeconómicas y de acceso alimentario de la población relevada. En primer lugar, la baja frecuencia global de este grupo de alimentos podría explicarse por la participación de muestras procedentes de comedores comunitarios y servicios de alimentación hospitalarios (en donde se incluyen las recomendaciones nutricionales hacia los pacientes), donde, si bien se procura incluir alimentos variados, la oferta de

productos ultraprocesados suele ser limitada debido a su menor valor nutricional, su costo relativo más elevado y a las políticas alimentarias que desaconsejan su distribución en programas de asistencia alimentaria. No obstante, a pesar de estas restricciones el consumo de PUP sigue estando presente en todos los estratos socioeconómicos.

En este contexto, aunque inicialmente se consideró que la transición alimentaria se limitaba únicamente a las poblaciones urbanas de ingresos más altos, cada vez está más claro que se trata de tendencias mucho más amplias que afectan a todos los segmentos de la sociedad, incrementándose muy rápidamente en países de ingresos bajos y moderados (Popkin, 2002).

La alimentación, como determinante social de la salud, no solo constituye un factor de riesgo modificable, sino que además refleja las desigualdades estructurales que atraviesan a distintos grupos sociales, incidiendo de forma directa en la aparición y evolución de enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas, la obesidad. Por esto, se evaluó la influencia sobre el perfil antropométrico y de composición corporal de los scores de diversidad alimentaria y consumo de PUP.

Alimentación y obesidad

En los últimos años, cada vez es más frecuente la evaluación de los patrones dietéticos en función de los nutrientes, los alimentos o los grupos de alimentos por parte de la comunidad científica (Hu, 2002). No obstante, como afirmaron Millen y colaboradores (2005), es de suma importancia también examinar índices que muestren las características generales de la dieta en relación con el riesgo de enfermedades crónicas. Es por esta razón que en la presente tesis se evaluó la asociación entre los scores de diversidad alimentaria y de frecuencia de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados con diferentes variables antropométricas y de composición corporal.

En términos generales, se observó una asociación inversa discreta de la diversidad alimentaria sobre la mayoría de los indicadores antropométricos y de composición corporal a excepción de la masa magra. Este resultado fue encontrado en numerosas investigaciones que utilizaron también el R24 como instrumento de evaluación (Benefice et al., 2007; Kant & Graubard, 2005; Ponce et al., 2006). Respecto a la masa magra, aunque la literatura que la evalúa en asociación con la diversidad dietética es escasa, se ha probado que la diversidad alimentaria deficiente se asocia con la sarcopenia (Chan et al., 2016).

En este sentido, se considera que el consumo de una amplia variedad de alimentos garantiza una ingesta adecuada de nutrientes esenciales lo que conduciría tanto a una mejor calidad de la dieta como a una salud óptima (Ruel, 2003). Como fue tratado en el apartado introductorio, los cambios en los patrones dietéticos han sido considerados como un importante factor de riesgo de sobrepeso y obesidad (Martinez et al., 2002; Nobre & Monteiro, 2003), en donde dietas de baja calidad y el exceso de ingesta energética podrían afectar negativamente al peso corporal y aumentar la ocurrencia de enfermedades crónicas (De Oliveira Otto et al., 2018). En adición a lo aseverado por estos autores, se podría considerar que el efecto sobre el peso se encontraría asociado en mayor medida por la variación inversa entre la proporción de masa grasa y masa magra.

Una limitación del uso de scores lineales de diversidad alimentaria resulta en la forma de ejecución e interpretación de la naturaleza del score. Esto se encuentra sustentado en que se ha reportado que, por ejemplo, la grasa corporal muestra una asociación inversa con la ingesta de verduras, así como una asociación positiva con dietas diversas pero de alimentos poco saludables como postres, aperitivos salados y carbohidratos (McCrary et al., 1999). Para suprimir el efecto de la diversidad de alimentos considerados poco saludables y reflejar mejor la adecuación nutricional de la dieta, en la presente tesis doctoral se analizaron estas componentes de forma separada, utilizando el Índice de

Diversidad Alimentaria propuesto por la FAO y una encuesta de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados.

En primera instancia, se debe considerar que este grupo de alimentos suelen tener un alto contenido en azúcares añadidos, sal, grasa saturadas, trans y una elevada densidad energética junto con una baja cantidad de fibra, proteínas y micronutrientes (Martínez Steele & Monteiro, 2017; Monteiro et al., 2016). Por esto, resulta esperable que tenga un impacto negativo sobre diferentes aspectos de la salud. Es así como se ha asociado el consumo de PUP con la ocurrencia de enfermedades como el síndrome metabólico (Lavigne-Robichaud et al., 2018), hipertensión (Mendonça et al., 2017) y cáncer (Fiolet et al., 2018), entre otras. A su vez, también se estudió la relación entre el consumo de alimentos procesados y el sobrepeso, sugiriendo una asociación positiva (Canella et al., 2014; Juul et al., 2018; Nardocci et al., 2019; Sparrenberger et al., 2015).

En este trabajo, el análisis asociativo del consumo de PUP mostró que, al incrementar el score de consumo de este tipo de alimentos, se observaron reducciones discretas pero significativas del IMC, la masa grasa y la tasa metabólica basal y un incremento del ICC. Este resultado llama la atención dado que no se encuentra en línea con muchos de los hallazgos en la comunidad científica. No obstante, esto no sería exclusivo de la presente tesis ya que otros autores han reportado asociaciones no esperadas con el consumo de PUP (Adams & White, 2015; Moher et al., 2009).

A este respecto, se ha afirmado que existen ciertas limitaciones en estudios que asocian el consumo de PUP y la obesidad. En primera instancia, el uso de métodos retrospectivos de evaluación dietética podrían verse influidos por el sesgo de memoria. En este aspecto, la metodología para relevamiento nutricional aplicada incluye un R24 (que refiere el consumo de alimentos en las 24 horas anteriores a la realización de la encuesta) y una encuesta de frecuencia de consumo. En este último caso, la encuesta se encuentra referida a la ingesta de alimentos realizada en el último mes, implicando un período de tiempo mucho

más extenso y asumiendo homogeneidad y periodicidad en el consumo de PUP. Dada la extensión del período de tiempo, resulta probable que exista un subregistro de esta información, traccionando negativamente su efecto.

En línea con esta limitación, resulta importante también considerar la naturaleza de la muestra analizada. En un extenso trabajo de revisión realizado por Marino y colaboradores (2021) se observó que la mayoría de los estudios conducidos utilizaron como herramienta dos o tres recordatorios de 24h, o bien encuestas de frecuencia de consumo de números elevados de alimentos, algunos alcanzando los 860 ítems, como el llevado a cabo por Sandoval-Insausti y colaboradores (2020).

Si bien este tipo de diseños resultan metodológicamente más robustos para estimar asociaciones con indicadores de obesidad, las herramientas empleadas en el presente estudio fueron seleccionadas atendiendo a las particularidades del contexto en el que se desarrolló la recolección de datos. En este sentido, las encuestas debieron ser aplicadas en una única oportunidad, en el marco de la práctica clínica habitual en un establecimiento hospitalario público y comedores comunitarios. Cabe destacar que la participación en esta investigación, aunque breve, implicó para los participantes destinar parte de su tiempo a un estudio sin un beneficio clínico directo o inmediato, por lo que se procuró minimizar el tiempo de respuesta de las encuestas y facilitar su aceptación, priorizando herramientas accesibles y de administración sencilla sin comprometer la información obtenida.

Adicionalmente, también resulta importante notar que la mayoría de los estudios sobre la asociación entre el consumo de PUP y la obesidad han sido conducidos en población adulta. Si bien la infancia suele caracterizarse como un periodo sensible en el que los niños aprenden sobre los alimentos y la alimentación (Cashdan, 1994), las preferencias alimentarias de un niño cambiarán a lo largo de toda su infancia como resultado de la exposición a diferentes contextos y estímulos, en donde destacan el aprendizaje social y la

imitación (Olsen et al., 2013). En contraste, en la población adulta confluyen dos aspectos de gran importancia para el desarrollo de la obesidad. Por un lado, los hábitos alimentarios se encuentran ya consolidados y arraigados, lo que dificulta la efectividad de intervenciones dirigidas a modificar comportamientos alimentarios establecidos (van't Riet et al., 2011) y, ha cesado el crecimiento característico de la etapa infanto-juvenil (Bogin, 2020).

En este sentido, podría considerarse que esta velocidad de crecimiento encubriría los efectos adversos que un consumo elevado de alimentos procesados podría ejercer sobre la salud. Esta situación, junto con la variabilidad en los patrones alimentarios propios de la población infanto-juvenil y el breve periodo transcurrido para la consolidación de hábitos alimentarios, contribuiría a explicar los efectos observados en la presente tesis a partir de los análisis de asociación realizados.

Por último, resulta pertinente considerar una causa adicional de sesgo en el presente estudio. Dado que las personas que asisten al Servicio de Nutrición del Hospital Materno Infantil de Jujuy lo hacen, en su mayoría, por derivación médica o porque las familias han percibido que los niños y adolescentes presentan un peso no saludable y no por cuadros clínicos graves, es posible que ya se haya producido un cambio en la percepción familiar y una modificación en los comportamientos alimentarios asociados. Esta situación podría derivar en que los patrones de consumo reportados no reflejen con precisión el comportamiento habitual previo, lo que se ve potenciado por la carga valorativa y el prejuicio social en torno a determinados alimentos. Aun cuando muchos de los pacientes reconocen el carácter nocivo o poco saludable de ciertos productos, estos continúan siendo consumidos, lo que podría sesgar las estimaciones realizadas.

Si bien las características antropométricas, de composición corporal y las condiciones alimentarias y socioeconómicas aportan elementos fundamentales

para comprender la dinámica de la obesidad en la población infanto-juvenil, es necesario considerar que estos factores interactúan con determinantes biológicos modulan la susceptibilidad individual al incremento de peso. En este sentido, la predisposición genética constituye un componente relevante que, en interacción con los factores ambientales previamente analizados, contribuye a explicar la heterogeneidad observada en los patrones de adiposidad y metabolismo. A continuación, se presenta el análisis de los marcadores genéticos evaluados en este estudio, con el propósito de explorar su posible asociación con los indicadores antropométricos y de composición corporal.

Predisposición genética a la obesidad

La asociación entre variantes genéticas de predisposición y la antropometría y composición corporal fue evaluada a través de la ejecución de Modelos Aditivos Generalizados para la Posición, Escala y Forma (GAMLSS, por sus siglas en inglés). Los resultados serán discutidos teniendo en cuenta los grupos de marcadores incluidos en el análisis de riesgo haplotípico en el paquete *Haplin*.

El gen *FTO* evidenció efectos discretos estadísticamente significativos, observándose una reducción del ICC y de la masa grasa en individuos portadores de doble dosis del alelo de riesgo, mientras que el genotipo heterocigota se asoció con una disminución del índice SESTRI. En una investigación reciente conducida en población adulta, Olmedo y colaboradores (2025) determinaron que el alelo de riesgo de *FTO* contribuye a la variabilidad en la composición corporal, en donde la dieta modularía este efecto (principalmente mediado por el consumo total de proteína y azúcares). Si bien esta asociación positiva entre el gen *FTO*, el peso corporal y el IMC ya había sido previamente reportado en la literatura (Dina et al., 2007a; Frayling et al., 2007), en esta muestra los coeficientes beta de regresión para IMC, masa magra y tasa metabólica basal fueron positivos pero

no alcanzaron significación estadística, posiblemente debido al tamaño muestral reducido.

Por su parte, *AgRP* mostró asociaciones significativas con el IMC, porcentaje de grasa, masa grasa y tasa metabólica basal, en concordancia con su función como modulador orexigénico central (Vetter et al., 2010). Si bien se reportó en la literatura la asociación del polimorfismo *rs5030980* del gen *AgRP* con la anorexia nerviosa y la reducción del IMC, el peso y la grasa corporal (Marks et al., 2004; Vink et al., 2001). Ericson y Haskell-Luevano (2018) observaron que esto dependería de la población examinada, dado los resultados contrastantes obtenidos en población europea americana (Li et al., 2014b) y holandesa (Van Rossum et al., 2006), investigaciones en donde se reportaron efectos positivos sobre el IMC. Estudios realizados en poblaciones brasileñas no mostraron asociaciones de los polimorfismos de *AgRP*, *MC4R* y *GHRL* con la obesidad (Proença et al., 2019).

Conjuntamente, *FTO* y *AgRP* mostraron un riesgo relativo incrementado estadísticamente significativo, destacándose el haplotipo conformado por la doble dosis de los alelos de riesgo. Este hallazgo sugiere que, aunque de manera individual no se hayan detectado los efectos positivos reportados en la literatura para el gen *FTO*, su interacción con los alelos de riesgo de *AgRP* potenciaría notablemente la probabilidad de presentar mayor adiposidad y alteraciones en la composición corporal.

Contrariamente a lo esperado, no se identificaron asociaciones significativas entre el polimorfismo del gen *MC4R* y las variables antropométricas evaluadas. Esto se sustenta, en primera instancia, en la no significación de la probabilidad de portación del haplotipo de doble dosis del alelo de riesgo. La ausencia de significación estadística del p-valor del LRT, podría deberse a un efecto real débil enmascarado por el tamaño muestral pequeño, que condicionaría la presencia de genotipos con alelos de riesgo de muy baja frecuencia poblacional.

GHRL mostró incrementos significativos para el IMC, el ICC, la masa magra y la tasa metabólica basal. Este gen codifica un péptido endógeno que estimula secreción de la hormona del crecimiento y aumenta el apetito, encontrándose asociado a la obesidad en diferentes poblaciones (Ando et al., 2007; Chung et al., 2009). El efecto de la ghrelina sobre el comportamiento alimentario se encontraría positivamente asociado con la mayor ingesta energética, reflejada en el incremento particular de la masa magra y, por lo tanto, la tasa metabólica basal. No obstante, parte del efecto podría estar sesgado por la no inclusión de la variable sexual para este marcador particular ya que, como reportaron Kvaløy y colaboradores (2015), estas variantes mostraron asociaciones con el incremento del peso y una interacción significativa con el sexo, siendo el efecto solamente observado en la población masculina.

Al estudiar la asociación de polimorfismos del gen *GLP1R* con la antropometría y la composición corporal se encontraron resultados contrastantes a los mencionados anteriormente. *GLP1R* mostró un incremento significativo del ICC y una reducción del porcentaje de grasa y la tasa metabólica basal. A este respecto, Michałowska y colaboradores (2022) estudiaron al polimorfismo *rs2268641* en conjunto con diferentes variables e índices antropométricos (masa corporal, IMC, perímetro de cintura) y la edad, no encontrando asociaciones estadísticamente significativas. Dado que el riesgo haplotípico de herencia de la doble dosis del alelo mutado para ambos marcadores fue encontrado significativo, se puede confirmar que el efecto observado para ambos marcadores opera efectivamente en la población en estudio.

Los genes *CPE* y *TMEM18* mostraron efectos diferenciales, no resultando el segundo asociado con las variables antropométricas, más si con la composición corporal. A este respecto, se observaron asociaciones significativas para el incremento del porcentaje de grasa y la tasa metabólica basal en el caso del genotipo heterocigota y de la masa magra en el caso del genotipo con doble dosis del alelo de riesgo. *TMEM18* se expresa en gran medida en el SNC e interviene

en la regulación del peso, confirmando su asociación con la obesidad (Holzapfel et al., 2010; Renström et al., 2009). Wang y colaboradores (2012) encontraron una relación estadísticamente significativas del polimorfismo *rs6548238* con el peso, el IMC, el ICC y el porcentaje de grasa. No obstante, existen dos cuestiones para tener en cuenta, en primera instancia, estos autores reportaron que los efectos de *TMEM18* sobre las variables antropométricas tenían una fuerte diferencia sexual y, en segundo lugar, el efecto detectado en la presente tesis solo fue encontrado para la dosis simple del alelo de riesgo. A este respecto, el análisis en *Haplin* demostró que no existe una probabilidad incrementada estadísticamente significativo para la herencia de la dosis simple del alelo de riesgo de *TMEM18*. Ambas evidencias indicarían un posible efecto del tamaño muestral, dada la frecuencia inicial baja del alelo de riesgo (~23%) y a la desviación del EHW.

Se espera que un incremento del tamaño muestral permita captar al alelo minoritario de *TMEM18* un mayor número de veces, pudiendo estimar con mayor precisión la naturaleza de su efecto sobre la antropometría y composición corporal.

CPE, por su parte, mostró asociaciones positivas y significativas con casi la totalidad de las variables antropométricas a excepción del índice SESTRI, mientras que, para la composición corporal, el genotipo homocigota con doble dosis del alelo de riesgo solo se mostró positivamente asociado con el porcentaje de grasa y la tasa metabólica basal. Estos resultados son coherentes con la función que desempeña este gen, cuya inactivación experimental se vio asociada a la alteración del procesamiento de muchas hormonas y neuropéptidos anorexigénicos (Zhang et al., 2008). Li y colaboradores (2014a), por su parte, también encontraron una relación estadísticamente significativa entre el polimorfismo *rs4481204* y el IMC. Cawley y colaboradores (2004) determinaron que la obesidad desarrollada por alteraciones en *CPE* se debería a un mayor consumo de alimentos, una tasa metabólica basal reducida en conjunción con una menor utilización de lípidos como fuente energética.

A este respecto, resulta relevante denotar que, en bases de datos públicas (Proyecto 1000 genomas, ExAc, entre otras), es escasa la presencia de mutaciones heterocigóticas y resultan casi ausentes las mutaciones homocigóticas que producen cambios en el marco de lectura o de codones de stop para el gen *CPE* (Alsters et al., 2015). En la presente tesis, solo se encontró significación estadística para el riesgo de portación de la dosis simple del alelo de riesgo para el genotipo de *CPE*, que se encuentra asociada negativamente con la tasa metabólica basal siendo este efecto estadísticamente no significativo. Este resultado, junto con la observación de un efecto significativo y positivo sobre la tasa metabólica basal de la variante con doble dosis del alelo de riesgo podría ser consecuencia del tamaño muestral.

Al estudiar la asociación de los polimorfismos de *NEGR1*, se observaron resultados similares a los obtenidos para *CPE*, con efectos positivos sobre el IMC, el ICC, y la totalidad de la composición corporal, siendo mayor para el genotipo de doble dosis en todos los casos a excepción del ICC y el porcentaje de grasa.

En población adulta, también fueron encontradas asociaciones estadísticamente significativas para la dosis doble del alelo de riesgo de *NEGR1* y variables antropométricas como la talla, el peso y el IMC (Bauer et al., 2009), siendo los coeficientes beta de regresión solo positivos para el caso del IMC. Por su parte, investigaciones que incluyeron muestras infanto-juveniles (de edad promedio coincidente con la muestra analizada en el presente trabajo) encontraron asociaciones estadísticamente significativas con el incremento en todas las variables relacionadas con la masa corporal y la grasa, pero no con las variables de distribución de la adiposidad (Poveda et al., 2014). Al analizar la muestra infanto-juvenil jujeña, se encontró el mismo resultado a excepción de que, en este caso, si se encontraron asociaciones con el ICC.

Si bien Poveda y colaboradores (2014) sugirieron que el polimorfismo *rs2568958* podría estar más relacionado con la masa corporal y la grasa que con los patrones regionales de adiposidad, resulta importante considerar que estos

autores incluyeron muestras de niños y adolescentes con normopeso. La inclusión de individuos de esta categoría nutricional podría traccionar el efecto hacia valores más bajos en índices de distribución de la adiposidad. A partir de los resultados obtenidos, se podría inferir que *NEGR1* se encuentra relacionado a la masa corporal y grasa, así como al patrón general de distribución de la adiposidad en muestras con exceso de peso.

Adicionalmente, se comprobó la ausencia de equilibrio de Hardy-Weinberg lo que indicaría que, a pesar de haber encontrado asociaciones con las variables corporales, podría haber otros fenómenos (tamaño muestral, subestructuración, entre otras) operando en estos efectos.

Particularmente para el gen *SOCS3* (*rs4969170*) no se encontraron asociaciones con ninguna variable del perfil antropométrico pero si en las referidas a la composición corporal, en donde se observó un efecto sobre el incremento de la masa magra y la tasa metabólica basal. Estos resultados ya fueron reportados en la literatura en donde, a pesar que se postula la potencial relación de *SOCS3* con la obesidad, se ha encontrado ausencia de relación con el peso corporal y diferentes parámetros de distribución de la adiposidad (Jamshidi et al., 2006; Koc et al., 2023). Como ha sido tratado anteriormente al discutir los resultados antropométricos, los niños obesos tienden a desarrollar una mayor masa magra, además de grasa durante su crecimiento (Molnár & Schutz, 1998; Schutz et al., 2002). La asociación detectada entre la masa magra, la tasa metabólica basal y la ocurrencia de dosis de riesgo de *SOCS3* podría deberse a un sesgo de esta característica ya que, a diferencia de otros marcadores, no se encontraron asociaciones con las demás variables antropométricas.

Consideraciones finales

La ejecución de los modelos estadísticos confirmó lo observado por Wells (2007), quien afirmó que “no todos los factores de riesgo aparentes de obesidad posterior influyen directamente en el desarrollo de la masa grasa”.

En este sentido, la evidencia generada en el presente trabajo destaca la complejidad y naturaleza multifactorial de la obesidad infanto-juvenil, en la que las variables genéticas interactúan de manera dinámica con determinantes contextuales y ambientales. En este sentido, los resultados obtenidos subrayan la importancia de considerar no solo los aspectos biológicos, sino también contextos familiares, ambientales y socioculturales, que condicionarían las trayectorias de riesgo desde edades tempranas. La identificación de estos factores permite dimensionar el efecto que ejercen sobre el estado nutricional y la composición corporal, y reafirma la necesidad de incorporar enfoques interdisciplinarios en la investigación de enfermedades crónicas no transmisibles.

Asimismo, la incorporación de marcadores genéticos vinculados con la predisposición a la obesidad permite no solo aportar al conocimiento científico regional, sino también visibilizar particularidades epidemiológicas frecuentemente relegadas en la literatura internacional. Este enfoque posibilita el desarrollo de estrategias de prevención y control adaptadas a contextos locales, en consonancia con las características biológicas, socioculturales y alimentarias propias de la población.

A partir de los resultados alcanzados, se plantea la necesidad de profundizar en investigaciones que permitan evaluar el impacto de los factores genéticos y ambientales sobre el estado nutricional, además de estudios que permitan dimensionar con mayor precisión la dinámica de estos determinantes a lo largo de la vida y su influencia sobre la salud. En este contexto, resulta imperativo disponer de protocolos de detección específica que permitan la determinación de variantes genéticas predisponentes de interés en poblaciones particulares, por lo cual el protocolo propuesto en la presente tesis constituye un punto de partida para futuros estudios. Del mismo modo, resulta pertinente avanzar en la validación y adaptación de instrumentos de medición de consumo alimentario culturalmente pertinentes para poblaciones infanto-juveniles del

Noroeste Argentino, favoreciendo la producción de evidencia contextualizada y útil para la toma de decisiones en salud pública.

Una de las principales limitaciones de este estudio estuvo vinculada a que el inicio de la beca doctoral en la que se enmarcó la presente tesis coincidió con la pandemia de COVID-19, lo que durante casi dos años imposibilitó la realización de tareas de relevamiento de datos en el Hospital Materno Infantil. Posteriormente, la concurrencia de pacientes para la atención de patologías no agudas continuó siendo limitada, lo que condicionó el tamaño muestral alcanzado. Además, la escasa presencia simultánea de ambos progenitores (particularmente del padre) en los controles de atención primaria dificultó la recolección de datos de tríos familiares completos, afectando así la disponibilidad de información para ciertos análisis familiares.

A pesar de estas limitaciones, la presente tesis doctoral constituye el primer estudio realizado en la región que aborda de manera integral a la obesidad a partir de una multiplicidad de variables, tales como antropometría, composición corporal, marcadores genéticos, información alimentaria y condiciones socioeconómicas, permitiendo así una comprensión más profunda de los determinantes de la obesidad en la población de San Salvador de Jujuy.

CONCLUSIONES

La obesidad se ha consolidado como una amenaza silenciosa y persistente para la salud individual y poblacional, cuyas consecuencias se manifiestan de manera progresiva pero contundente, afectando múltiples aspectos de la vida que trascienden la componente meramente biológica. Esta enfermedad adquiere particular gravedad cuando se considera su ocurrencia y desarrollo a edades tempranas, etapas importantes en la construcción de hábitos y estilos de vida que podrían perdurar en la adultez.

En esta tesis doctoral se aporta nueva evidencia para la caracterización de la predisposición genética a la obesidad en población infanto-juvenil de la ciudad de San Salvador de Jujuy, teniendo en cuenta múltiples fuentes de información complementarias: antropométrica, composición corporal por bioimpedancia, alimentaria y socioeconómica. De este trabajo, se desprenden los siguientes hallazgos en lo que respecta a:

Antropometría, composición corporal y estado nutricional

*La muestra infanto-juvenil se encuentra en un estadio de desarrollo en el cual las variables antropométricas y sus diferencias entre sexos se encuentran en proceso de consolidación, siendo el perímetro de cintura la primera en manifestar una diferenciación notable. En la adultez, estas diferencias se acentúan y se extienden no solo a las medidas antropométricas, sino también a la composición corporal.

*Los niños y adolescentes analizados son en promedio más altos que el 60% de la población de referencia en Argentina para su edad, mientras que la población adulta presentó una talla menor a la del resto del NOA y del país.

*Se observaron proporciones notables de distribución centralizada de la adiposidad para los niños y adolescentes con exceso de peso. Los adultos, particularmente considerando la muestra masculina, mostraron valores muy

elevados de riesgo de padecimiento de eventos cardiovasculares determinados por la distribución central de la adiposidad.

*En la muestra infanto-juvenil, se observó un comportamiento coherente de la composición corporal por bioimpedancia con el IMC, a excepción de la cuantificación de la masa magra en individuos con sobrepeso. Para esta categoría nutricional, el IMC no mostraría una capacidad precisa de discriminación de la componente magra y grasa.

Obesidad, alimentación y contextualización socioeconómica

*Los niños y adolescentes analizados presentan, en promedio, una diversidad alimentaria intermedia, en donde predominaron los cereales, dulces, carnes y productos lácteos. A su vez, los pescados y mariscos junto a las legumbres fueron los grupos de menor consumo.

*En general, se observó que la diversidad alimentaria se vio negativamente asociada con casi todo el perfil antropométrico y de bioimpedancia, a excepción de la masa magra, con quien evidenció una relación positiva y significativa.

*El consumo de alimentos procesados y ultraprocesados mostró un patrón similar, con la mayor proporción de la muestra infanto-juvenil con una frecuencia de consumo intermedia, prevaleciendo alimentos con una elevada densidad energética y proporción grasa, como las galletas dulces, yogurt endulzado, caramelos, fiambres, gaseosas y jugos industrializados.

*El consumo de este tipo de alimentos se mostró asociado con la reducción del IMC, porcentaje de grasa, masa grasa y tasa metabólica basal. Esto resultó llamativo pero se justificó teniendo en cuenta la composición de la muestra y ciertas limitaciones en la aplicación de la metodología de la encuesta de frecuencia de consumo.

*La evaluación conjunta de la diversidad alimentaria y el consumo de alimentos ultraprocesados mostró una relación inversa entre ambos.

*La mayoría de los hogares relevados presentó una categoría socioeconómica *Baja Superior*. La mayoría de los hogares encuestados tuvo dos a tres aportantes económicos, en donde el principal sostén se desempeñó principalmente en actividades autónomas o en oficios no calificados. Asimismo, se registró que solo una minoría de los hogares (10%) contaba con al menos un integrante con estudios universitarios o de posgrado completos.

*Se observó que los hogares con menor capacidad socioeconómica presentaron una menor diversidad alimentaria, con excepción de aquellos clasificados en la clase *Marginal*. En este grupo, la diversidad alimentaria se vio favorecida principalmente por la asistencia brindada por comedores comunitarios, destacando así el papel fundamental que estas instituciones desempeñan en la promoción de la seguridad alimentaria en contextos de vulnerabilidad.

*Las clases socioeconómicas extremas (*Marginal* y *Alta*) mostraron el más bajo consumo de alimentos procesados y ultraprocesados, en contraposición a la clase *Baja Inferior*.

Predisposición genética a la obesidad

*En la muestra infanto-juvenil analizada, los siguientes genes mostraron una asociación positiva con el IMC: *AgRP*, *GHRL*, *CPE* y *NEGR1*. Por su parte, los genes *AgRP*, *GHRL*, *GLP1R*, *CPE*, *NEGR1* y *MC4R* mostraron asociación con un incremento en la centralidad de la adiposidad determinada por el ICC.

*En general, no se reportaron asociaciones entre los marcadores genéticos analizados y los índices ICT y SESTR1.

*Respecto a la composición corporal, *AgRP*, *CPE* y *NEGR1* se mostraron asociados de forma positiva y consistente con el porcentaje de grasa. A su vez, solo *AgRP* y *NEGR1* mostraron asociaciones positivas con la masa grasa en el presente análisis. Por su parte, el gen *MC4R* mostró un efecto negativo sobre la masa magra cuando el alelo de riesgo se encontró presente en doble dosis.

*Los genes *AgRP*, *GHRL*, *GLP1R*, *CPE*, *SOCS3* y *NEGR1* se mostraron positivamente asociados con la tasa metabólica basal.

*Considerando la antropometría y la composición corporal conjuntamente, los marcadores más informativos dadas las asociaciones detectadas fueron *AgRP*, *GHRL*, *CPE* y *NEGR1*.

La coexistencia de entornos obesogénicos, desigualdades sociales y predisposiciones biológicas configuran un escenario adverso que compromete la salud presente y futura. Comprender esta realidad y sus múltiples determinantes resulta imprescindible para diseñar estrategias integrales y sostenibles que protejan la salud de las nuevas generaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abara-Gómez, L., Abdeen, Z. A., Hamid, Z. A., Abu-Rmeileh, N. M., Acosta-Cazares, B., Acuin, C., Adams, R. J., Aekplakorn, W., Afsana, K., & Aguilar-Salinas, C. A. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 1289 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, 390 (10113), 2627-2642.
- Abbasi, F., Brown, B. W., Lamendola, C., McLaughlin, T., & Reaven, G. M. (2002). Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 40 (5), 937-943.
- Abdalla, M. M. I. (2015). Ghrelin–physiological functions and regulation. *European endocrinology*, 11 (2), 90-95.
- Abdelaal, M., le Roux, C. W., & Docherty, N. G. (2017). Morbidity and mortality associated with obesity. *Annals of translational medicine*, 5 (7), 161
- Abúndez, O., Letechipia, G., Gutiérrez, V., & Ocampo, G. (2012). *Encuesta nacional de salud y nutrición 2012 resultados nacionales*.
- Ackmann, J. J. (1993). Complex bioelectric impedance measurement system for the frequency range from 5 Hz to 1 MHz. *Annals of Biomedical Engineering*, 21(2), 135-146.
- Adams, J., & White, M. (2015). Characterization of UK diets according to degree of food processing and associations with socio-demographics and obesity: Cross-sectional analysis of UK National Diet and Nutrition Survey (2008–12). *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 12 (160), 1-11.
- Aguilera, C. M., Olza, J., & Gil, Á. (2013). Genetic susceptibility to obesity and metabolic syndrome in childhood. *Nutricion hospitalaria*, 28 (5), 44-55.
- Aguirre, P. (2003). The culture of milk in Argentina. *Anthropology of food*, 2.
- Aik, W., Demetriades, M., Hamdan, M. K. K., Bagg, E. A. L., Yeoh, K. K., Lejeune, C., Zhang, Z., McDonough, M. A., & Schofield, C. J. (2013). Structural Basis for Inhibition of the Fat Mass and Obesity Associated Protein (FTO). *Journal of Medicinal Chemistry*, 56 (9), 3680-3688.
- Albañil Ballesteros, M. R., Rogero Blanco, M. E., Olivas Domínguez, A., Sánchez Martín, M., Rabanal Basalo, A., & Sanz Bayona, M. T. (2012). Obesity and cardiovascular risk factors in adolescents. Association with cardiovascular risk factors in first degree relatives. *Medicina clinica*, 138 (7), 283-288.

- Alberti, K. G. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome—A new worldwide definition. *The Lancet*, 366 (9491), 1059-1062.
- Albornoz, M., & Britos, S. (2023). Transición saludable y sostenible en Argentina. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 73, 92-100.
- Alfadda, A. A., Sallam, R. M., & Park, J. (2019). Diet and nutrition for body weight management. *Journal of Obesity*, 2019, 6798096
- Almén, M. S., Jacobsson, J. A., Shaik, J. H., Olszewski, P. K., Cedernaes, J., Alsiö, J., Sreedharan, S., Levine, A. S., Fredriksson, R., Marcus, C., & Schiöth, H. B. (2010). The obesity gene, TMEM18, is of ancient origin, found in majority of neuronal cells in all major brain regions and associated with obesity in severely obese children. *BMC Medical Genetics*, 11 (1), 58.
- Al-Nbaheen, M. S. (2023). Relationship between single nucleotide polymorphism studies in ghrelin gene with obesity subjects. *Journal of King Saud University-Science*, 35(1), 102393.
- Alsters, S. I. M., Goldstone, A. P., Buxton, J. L., Zekavati, A., Sosinsky, A., Yiorkas, A. M., Holder, S., Klaber, R. E., Bridges, N., Haelst, M. M. van, Roux, C. W. le, Walley, A. J., Walters, R. G., Mueller, M., & Blakemore, A. I. F. (2015). Truncating Homozygous Mutation of Carboxypeptidase E (CPE) in a Morbidly Obese Female with Type 2 Diabetes Mellitus, Intellectual Disability and Hypogonadotropic Hypogonadism. *PLoS ONE*, 10(6), e0131417.
- Anderson, G. F. (2010). *Chronic care: Making the case for ongoing care*. Robert Wood Johnson Foundation.
- Ando, T., Ichimaru, Y., Konjiki, F., Shoji, M., & Komaki, G. (2007). Variations in the preproghrelin gene correlate with higher body mass index, fat mass, and body dissatisfaction in young Japanese women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86 (1), 25-32.
- Andrade, L. D., Martinez, J. I., Alfaro Gómez, E. L., & Dipierri, J. E. (2022). *Nutritional status of adults in Northwest Argentina: An observational study*. 2023, 7 (5), 1-12.
- Andrade, L. D., Vilca, N. G., Figueroa, M. I., Martínez, J. I., Alfaro Gómez, E. L., & Dipierri, J. E. (2023). Somatotype altitudinal variation and its relationship with the nutritional status of children in the Jujuy province, Argentina. *American Journal of Human Biology*, 35(9), e23910.
- Anisimova, A. V., Godina, E. Z., Nikolaev, D. V., & Rudnev, S. G. (2016). Evaluation of the Heath-Carter somatotype revisited: New bioimpedance equations for children and adolescents. *II latin American*

- conference on Bioimpedance*, 80-83.
- Araneda, J., Bustos, P., Cerecera, F., & Amigo, H. (2015). Ingesta de bebidas azucaradas analcohólicas e índice de masa corporal en escolares chilenos. *Salud pública de México*, 57, 128-134.
- Arciniega, S. C. (2002). Definición y criterios de obesidad. *Nutrición Clínica*, 5(4), 236-240.
- Argyropoulos, G., Rankinen, T., Neufeld, D. R., Rice, T., Province, M. A., Leon, A. S., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., Rao, D. C., & Bouchard, C. (2002). A polymorphism in the human agouti-related protein is associated with late-onset obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87 (9), 4198-4202.
- Aristizabal, J. C., Estrada-Restrepo, A., & García, A. G. (2018). Desarrollo y validación de ecuaciones antropométricas para estimar la composición corporal en mujeres adultas. *Revista Colombiana Médica*, 49 (2), 154-159.
- Arnaiz, P., Grob, F., Cavada, G., Domínguez, A., Bancalari, R., Cerda, V., Zamorano, J., Fernández, M., & García, H. (2014). La razón cintura estatura en escolares no varía con el género, la edad ni la maduración puberal. *Revista Médica de Chile*, 142 (5), 574-578.
- Arraíz, N., Rojas, J., Prieto, C., Mujica, E., Amell, A., Sánchez, M. P., Urdaneta, B., Marcucci, R., Camacho, M. C., Levy, A., González, R., Chacín, M., & Bermúdez, V. (2014). Variantes alélicas del gen codificante del receptor de melanocortina 4 (MC4R) y su impacto en la expresión del fenotipo obeso. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 9 (1), 1-10.
- Arreola, R., Valderrama, B., Morante, M. L., & Horjales, E. (2003). Two mammalian glucosamine-6-phosphate deaminases: A structural and genetic study. *FEBS letters*, 551 (1-3), 63-70.
- Ashwell, M., Gunn, P., & Gibson, S. (2012). Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: Systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 13 (3), 275-286.
- Asociación Argentina de Marketing. (2014). *Cámara de Control y Medición de Audiencias (2003) Índice del nivel socioeconómico 2002*.
- Astrup, A., Dyerberg, J., Selleck, M., & Stender, S. (2008). Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obesity Reviews*, 9 (s1), 48-52.
- Atalah, E., Urteaga, C., Rebolledo, A., Delfín, S., & Ramos, R. (1999). Prevalencia de obesidad en escolares de la Región de Aysén. *Revista chilena de*

- pediatria*, 70 (3), 208-214.
- Bacopoulou, F., Efthymiou, V., Landis, G., Rentoumis, A., & Chrousos, G. P. (2015). Waist circumference, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Greek adolescents. *BMC Pediatrics*, 15 (1), 50.
- Bagchi, D., & Preuss, H. G. (2007). *Obesity: Epidemiology, pathophysiology, and prevention*. CRC press.
- Baggio. (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132, 2131-2157.
- Bai, L., Mesgarzadeh, S., Ramesh, K. S., Huey, E. L., Liu, Y., Gray, L. A., Aitken, T. J., Chen, Y., Beutler, L. R., & Ahn, J. S. (2019). Genetic identification of vagal sensory neurons that control feeding. *Cell*, 179 (5), 1129-1143.
- Bailey, K. V., & Ferro-Luzzi, A. (1995). Use of body mass index of adults in assessing individual and community nutritional status. *Bulletin of the World Health Organization*, 73 (5), 673.
- Bamoshmoosh, M., Massetti, L., Aklan, H., Al-Karewany, M., Goshae, H. A., & Modesti, P. A. (2013). Central obesity in Yemeni children: A population based cross-sectional study. *World Journal of Cardiology*, 5 (8), 295-304.
- Banerjee, R. R., Rangwala, S. M., Shapiro, J. S., Rich, A. S., Rhoades, B., Qi, Y., Wang, J., Rajala, M. W., Poci, A., Scherer, P. E., Stepan, C. M., Ahima, R. S., Obici, S., Rossetti, L., & Lazar, M. A. (2004). Regulation of Fasted Blood Glucose by Resistin. *Science*, 303 (5661), 1195-1198.
- Banwell, C., Broom, D., Davies, A., & Dixon, J. (2012). *Weight of modernity: An intergenerational study of the rise of obesity*. Springer Science & Business Media.
- Barach, J. H. (1952). Modern concepts of the physiopathology of diabetes mellitus. *The American Journal of Digestive Diseases*, 19 (3), 61-66.
- Barría, R. M., & Amigo, H. (2006). Nutrition Transition: A Review of Latin American profile. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 56 (1), 03-11.
- Bauer, F., Elbers, C. C., Adan, R. A., Loos, R. J., Onland-Moret, N. C., Grobbee, D. E., van Vliet-Ostaptchouk, J. V., Wijmenga, C., & van der Schouw, Y. T. (2009). Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90 (4), 951-959.
- Baye, K., & Hirvonen, K. (2020). Evaluation of linear growth at higher altitudes. *JAMA pediatrics*, 174 (10), 977-984.

- Bejarano, I. F., Alfaro, E. L., Torrejón, I., Pacheco, J. L., Mesa, M. S., López Parra, A. M., Lomaglio, D. B., Marrodán, M. D., & Dipierri, J. E. (2013). Composición corporal y adiposidad en adultos jujeños de distintos niveles altitudinales. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 15 (1), 29-36.
- Bejarano, I. F., Carrillo, Á. R., Dipierri, J. E., Román, E. M., & Abdo, G. (2014). Índice compuesto de fracaso antropométrico y altura geográfica en infantes jujeños (1-5 años). *Archivos Argentinos de Pediatría*, 112 (6), 526-531.
- Benefice, E., Lopez, R., Monroy, S. L., & Rodríguez, S. (2007). Fatness and overweight in women and children from riverine Amerindian communities of the Beni River (Bolivian Amazon). *American Journal of Human Biology*, 19 (1), 61-73.
- Benjumea, M. V., Arbeláez, P. E., & Agudelo, L. M. (2008). Circunferencia de la cintura en niños y escolares manizaleños de 1 a 16 años. *Revista Colombiana de Cardiología*, 15 (1), 23-34.
- Bera, T. K. (2014). Bioelectrical Impedance Methods for Noninvasive Health Monitoring: A Review. *Journal of Medical Engineering*, 2014(1), 1-28.
- Bergman, R. N., Stefanovski, D., Buchanan, T. A., Sumner, A. E., Reynolds, J. C., Sebring, N. G., Xiang, A. H., & Watanabe, R. M. (2011). A Better Index of Body Adiposity. *Obesity*, 19 (5), 1083-1089.
- Bernstein, A. B., Hing, E., Moss, A. J., Allen, K. F., Siller, A. B., & Tiggle, R. B. (2003). *Health care in America: Trends in utilization*.
- Betley, J. N., Xu, S., Cao, Z. F. H., Gong, R., Magnus, C. J., Yu, Y., & Sternson, S. M. (2015). Neurons for hunger and thirst transmit a negative-valence teaching signal. *Nature*, 521 (7551), 180-185.
- Beutler, L. R., Chen, Y., Ahn, J. S., Lin, Y.-C., Essner, R. A., & Knight, Z. A. (2017). Dynamics of gut-brain communication underlying hunger. *Neuron*, 96 (2), 461-475.
- Beutler, L. R., Corpuz, T. V., Ahn, J. S., Kosar, S., Song, W., Chen, Y., & Knight, Z. A. (2020). Obesity causes selective and long-lasting desensitization of AgRP neurons to dietary fat. *Elife*, 9, e55909.
- Bing, C., Ambye, L., Fenger, M., Jørgensen, T., Borch-Johnsen, K., Madsbad, S., & Urhammer, S. A. (2005). Large-scale studies of the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene in relation to the metabolic syndrome and associated quantitative traits. *Diabetic Medicine*, 22 (9), 1157-1160.
- Bircher, J., & Kuruvilla, S. (2014). Defining health by addressing individual,

- social, and environmental determinants: New opportunities for health care and public health. *Journal of Public Health Policy*, 35 (3), 363-386.
- Bischops, A. C., Radev, S. T., Köthe, U., Chen, S., Geldsetzer, P., Sarker, M., Su, T. T., Mohamed, F. A., Darwish, N., Ahmad, N. A., Ould Baba, S. A., Bärnighausen, T., & Barteit, S. (2023). Data Resource Profile: The Global School-based Student Health Survey—behavioural risk and protective factors among adolescents. *International Journal of Epidemiology*, 52 (2), e102-e109.
- Black, R. E., Victora, C. G., Walker, S. P., Bhutta, Z. A., Christian, P., de Onis, M., Ezzati, M., Grantham-McGregor, S., Katz, J., & Martorell, R. (2013). Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*, 382 (9890), 427-451.
- Boden, G., Chen, X., DeSantis, R. A., & Kendrick, Z. (1993). Effects of age and body fat insulin resistance in healthy men. *Diabetes Care*, 16 (5), 728-733.
- Boender, A. J., Van Gestel, M. A., Garner, K. M., Luijendijk, M. C. M., & Adan, R. A. H. (2014). The obesity-associated gene *Negr1* regulates aspects of energy balance in rat hypothalamic areas. *Physiological Reports*, 2 (7), e12083.
- Boender, A. J., Van Rozen, A. J., & Adan, R. A. H. (2012). Nutritional State Affects the Expression of the Obesity-Associated Genes *Etv5*, *Faim2*, *Fto*, and *Negr1*. *Obesity*, 20 (12), 2420-2425.
- Bogin, B. (2020). *Patterns of human growth* (Vol. 88). Cambridge University Press.
- Bogin, B., Scheffler, C., & Hermanussen, M. (2017). Global effects of income and income inequality on adult height and sexual dimorphism in height. *American Journal of Human Biology*, 29 (2), e22980.
- Boissel, S., Reish, O., Proulx, K., Kawagoe-Takaki, H., Sedgwick, B., Yeo, G. S. H., Meyre, D., Golzio, C., Molinari, F., Kadhon, N., Etchevers, H. C., Saudek, V., Farooqi, I. S., Froguel, P., Lindahl, T., O'Rahilly, S., Munnich, A., & Colleaux, L. (2009). Loss-of-Function Mutation in the Dioxygenase-Encoding *FTO* Gene Causes Severe Growth Retardation and Multiple Malformations. *The American Journal of Human Genetics*, 85 (1), 106-111.
- Bok, S. (2004). Rethinking the WHO definition of health. *Harvard Center for Population and Development Studies, Working Paper Series*, 14 (7).
- Bolanowski, M., Zadrozna-Śliwka, B., & Zatońska, K. (2005). Body composition studies methods and possible application in hormonal disorders. *Endocrinology and Obesity*, 1 (1), 20-25.
- Bosy-Westphal, A., & Müller, M. J. (2021). Diagnosis of obesity based on body

- composition-associated health risks—Time for a change in paradigm. *Obesity Reviews*, 22 (S2), e13190.
- Botterón, T. V., Alecio, A., & Dahinten, S. L. (2005). Prevalencias de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes de barrios con alto NBI de Puerto Madryn. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 7 (1), 173.
- Bouchard, C. (2009). Childhood obesity: Are genetic differences involved? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89 (5), 1494S-1501S.
- Bray, G. A. (1998). Definitions and proposed current classification of obesity. *Handbook of Obesity*, 31-40.
- Bray, G. A., DeLany, J. P., Volaufova, J., Harsha, D. W., & Champagne, C. (2002). Prediction of body fat in 12-y-old African American and white children: Evaluation of methods. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76 (5), 980-990.
- Britos, S., González, A. F., Flax Marcó, F., Katz, M., Schuldberg, J., Torresani, M. E., & Vinderola, G. (2024). Yogurt, in the context of a healthy diet, for the prevention and management of diabetes and obesity: A perspective from Argentina. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1373551.
- Brodie, D., Vicki Moscrip MSC, H., & Hutcheon, R. (1998). Body composition measurement: A review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition*, 14 (3), 296-310.
- Brook, C. G. D. (1971). Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Archives of disease in childhood*, 46 (246), 182-184.
- Brožek, J., Grande, F., Anderson, J. T., & Keys, A. (1963). Densitometric analysis of body composition: revision of some quantitative assumptions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 110 (1), 113-140.
- Burke, V., Beilin, L. J., Durkin, K., Stritzke, W. G. K., Houghton, S., & Cameron, C. A. (2006). Television, computer use, physical activity, diet and fatness in Australian adolescents. *International Journal of Pediatric Obesity*, 1 (4), 248-255.
- Bustamante, M. J., Dipierri, J. E., & Alfaro, E. L. (2019). Dyslipidemia in schoolchildren with excess weight from Jujuy assessed by the program of school health. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas*, 76 (3), 159-163.
- Bustamante, M. J., Martínez, J. I., Alfaro, E. L., Sánchez Álvarez, M., Dipierri, J. E., & Tabera, C. (2019). Fracaso antropométrico y altura geográfica en escolares jujeños asistidos alimentariamente. 39 (4): 16-23.
- Bustamante, M. J., Revollo, G. B., Alfaro, E. L., Carril, M. D., Toconás, A. B., & Román, E. M. (2020). Factores de riesgo cardiovascular en mujeres

- adultas de San Salvador de Jujuy. Resultados preliminares. *Cuadernos de la Facultad de Humanidades y Ciencias Sociales. Universidad Nacional de Jujuy*, 58, 301-315.
- Bustamante, M. J., Solis, J. M., Tabera, C. M., Maraz, N., Gutiérrez, G. B. del R., & Dipierri, J. E. (2024). Nutritional status of schoolchildren before and after confinement by COVID-19 (2019–2021) in Jujuy, Argentina. *Journal of Biosocial Science*, 56 (4), 683-692.
- Cabello-Morales, E. A., & Cabello-Sánchez, A. C. (2020). Impacto del sobrepeso y la obesidad de los niños y adolescentes: Una pandemia silenciosa que sigue avanzando. *Revista Peruana de Pediatría*, 72 (1), 40-46.
- Calabro, P., Limongelli, G., Pacileo, G., Di Salvo, G., Golino, P., & Calabro, R. (2008). The role of adiposity as a determinant of an inflammatory milieu. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 9 (5), 450-460.
- Calegari, V. C., Bezerra, R. M., Torsoni, M. A., Torsoni, A. S., Franchini, K. G., Saad, M. J., & Velloso, L. A. (2003). Suppressor of cytokine signaling 3 is induced by angiotensin II in heart and isolated cardiomyocytes, and participates in desensitization. *Endocrinology*, 144 (10), 4586-4596.
- Calvo, E. B., & Aguirre, P. (2005). Crisis de la seguridad alimentaria en la Argentina y estado nutricional en una población vulnerable. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 103 (1), 77-90.
- Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Clarke, B. L., Harris, S. T., Hurley, D. L., Kleerekoper, M., Lewiecki, E. M., Miller, P. D., & Narula, H. S. (2016). American Association Of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2016—executive summary. *Endocrine Practice*, 22 (9), 1111-1118.
- Canella, D. S., Levy, R. B., Martins, A. P. B., Claro, R. M., Moubarac, J.-C., Baraldi, L. G., Cannon, G., & Monteiro, C. A. (2014). Ultra-processed food products and obesity in Brazilian households (2008–2009). *PloS One*, 9 (3), e92752.
- Cao, H. (2014). Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *Journal of Endocrinology*, 220 (2), T47-T59.
- Cardone, A., Borracci, R. A., & Milin, E. (2010). Estimación a largo plazo de la prevalencia de obesidad en la Argentina. *Revista Argentina de Cardiología*, 78 (1), 23-29.
- Carmenate Moreno, M. M., Marrodán Serrano, M. D., Mesa Saturnino, M. S., González Montero de Espinosa, M., & Alba Díaz, J. A. (2007). Obesidad

- y circunferencia de la cintura en adolescentes madrileños. *Revista Cubana de Salud Pública*, 33 (3), 1-9.
- Carter, J. E. L. (2002). Part 1: The Heath-Carter anthropometric somatotype-instruction manual. *TeP and ROSSCRAFT: Surrey, BA, Canada*. 1-26
- Carter, J. E. L., Ross, W. D., Duquet, W., & Aubry, S. P. (1983). Advances in somatotype methodology and analysis. *American Journal of Physical Anthropology*, 26 (S1), 193-213.
- Cashdan, E. (1994). A sensitive period for learning about food. *Human Nature*, 5 (3), 279-291.
- Castaneda, T. R., Tong, J., Datta, R., Culler, M., & Tschöp, M. H. (2010). Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 31 (1), 44-60.
- Castell, G. S., Serra, L., & Ribas, L. (2015). ¿Qué y cuánto comemos? El método Recuerdo de 24 horas. *Revista Española de Nutrición Comunitaria*, 2, 42-44.
- Cavedon, V., Zancanaro, C., & Milanese, C. (2018). Anthropometric prediction of DXA-measured body composition in female team handball players. *PeerJ*, 6, e5913.
- Cawley, N. X., Zhou, J., Hill, J. M., Abebe, D., Romboz, S., Yanik, T., Rodriguiz, R. M., Wetsel, W. C., & Loh, Y. P. (2004). The carboxypeptidase E knockout mouse exhibits endocrinological and behavioral deficits. *Endocrinology*, 145 (12), 5807-5819.
- Cerdán, E. T., & Romero, M. C. (2020). *Conocimientos y consumo de bebidas azucaradas en estudiantes del nivel secundario de un establecimiento educativo de Argentina*. 26 (3).
- Cerqueira, M. S., Amorim, P. R. S., Encarnação, I. G. A., Rezende, L. M. T., Almeida, P. H. R. F., Silva, A. M., Sillero-Quintana, M., Silva, D. A. S., Santos, F. K., & Marins, J. C. B. (2022). Equations based on anthropometric measurements for adipose tissue, body fat, or body density prediction in children and adolescents: A scoping review. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 27 (7), 2321-2338.
- Cetin, D., Lessig, B. A., & Nasr, E. (2016). Comprehensive Evaluation for Obesity: Beyond Body Mass Index. *Journal of Osteopathic Medicine*, 116 (6), 376-382.
- Cha, K., Chertow, G. M., Gonzalez, J., Lazarus, J. M., & Wilmore, D. W. (1995). Multifrequency bioelectrical impedance estimates the distribution of body water. *Journal of Applied Physiology*, 79 (4), 1316-1319.
- Chagnon, Y. C., Pérusse, L., & Bouchard, C. (1998). The Human Obesity Gene

- Map: The 1997 Update. *Obesity Research*, 6 (1), 76-92.
- Chan, R., Leung, J., & Woo, J. (2016). A prospective cohort study to examine the association between dietary patterns and sarcopenia in Chinese community-dwelling older people in Hong Kong. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17 (4), 336-342.
- Chevassus- Agnes, S. (1994). Disponibilités des lipides alimentaires dans le monde: Tendances récentes. *Food, nutrition and agriculture*, 11, 15-22.
- Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*, 92, 6-10.
- Christakis, N. A., & Fowler, J. H. (2007). The Spread of Obesity in a Large Social Network over 32 Years. *New England Journal of Medicine*, 357 (4), 370-379.
- Chung, W. K., Patki, A., Matsuoka, N., Boyer, B. B., Liu, N., Musani, S. K., Goropashnaya, A. V., Tan, P. L., Katsanis, N., & Johnson, S. B. (2009). Analysis of 30 genes (355 SNPS) related to energy homeostasis for association with adiposity in European- American and Yup'ik Eskimo populations. *Human Heredity*, 67 (3), 193-205.
- Coates, A. E., Hardman, C. A., Halford, J. C., Christiansen, P., & Boyland, E. J. (2019). Social media influencer marketing and children's food intake: A randomized trial. *Pediatrics*, 143 (4), e20182554.
- Cockerham, W. (2017). *Medical sociology*. Routledge.
- Cockerham, W. C. (2022). Theoretical approaches to research on the social determinants of obesity. *American Journal of Preventive Medicine*, 63 (1), S8-S17.
- Colditz, G. A. (1995). Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Annals of Internal Medicine*, 122 (7), 481.
- Cole, T. J., Henson, G. L., Tremble, J. M., & Colley, N. V. (1997). Birthweight for length: Ponderal index, body mass index or Benn index? *Annals of Human Biology*, 24 (4), 289-298.
- Committee on Quality of Health Care in America. (2001). *Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century*. National Academies Press.
- Cone, R. D. (2005). Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neuroscience*, 8 (5), 571-578.
- Contreras, F., Rivera, M., Vasquez, J., De la Parte, M. A., & Velasco, M. (2000). Diabetes and hypertension physiopathology and therapeutics. *Journal of Human Hypertension*, 14 (1), S26-S31.
- Cordero, M. L., & Cesani, M. F. (2018). Sobrepeso, obesidad y salud percibida en contextos de pobreza de Tucumán, Argentina. *Salud Colectiva*, 14, 563-

578.

- Cordero, M. L., & Cesani, M. F. (2020). Crecimiento, estado nutricional y composición corporal: Un estudio transversal sobre las manifestaciones del dimorfismo sexual en escolares de Tucumán, Argentina. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 24 (1), 50-60.
- Cordero, M. L., Cesani, M. F., Cordero, M. L., & Cesani, M. F. (2023). Desigualdad territorial de la inseguridad alimentaria en hogares con niños, niñas y adolescentes de Tucumán (Argentina) en los primeros meses de la pandemia por COVID-19. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 25 (1), 58-58.
- Cornier, M.-A., Després, J.-P., Davis, N., Grossniklaus, D. A., Klein, S., Lamarche, B., Lopez-Jimenez, F., Rao, G., St-Onge, M.-P., Towfighi, A., & Poirier, P. (2011). Assessing Adiposity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 124 (18), 1996-2019.
- Cummings, D. E., & Schwartz, M. W. (2003). Genetics and Pathophysiology of Human Obesity. *Annual Review of Medicine*, 54 (1), 453-471.
- Cunha, D. B., da Costa, T. H. M., da Veiga, G. V., Pereira, R. A., & Sichieri, R. (2018). Ultra-processed food consumption and adiposity trajectories in a Brazilian cohort of adolescents: ELANA study. *Nutrition & Diabetes*, 8 (1), 28.
- da Costa Louzada, M. L., Baraldi, L. G., Steele, E. M., Martins, A. P. B., Canella, D. S., Moubarac, J.-C., Levy, R. B., Cannon, G., Afshin, A., & Imamura, F. (2015). Consumption of ultra-processed foods and obesity in Brazilian adolescents and adults. *Preventive Medicine*, 81, 9-15.
- Darmon, N., Ferguson, E. L., & Briend, A. (2002). A cost constraint alone has adverse effects on food selection and nutrient density: An analysis of human diets by linear programming. *The Journal of Nutrition*, 132 (12), 3764-3771.
- Datar, A., & Sturm, R. (2006). Childhood overweight and elementary school outcomes. *International Journal of Obesity*, 30 (9), 1449-1460.
- Dávila-Torres, J., de Jesús González-Izquierdo, J., & Barrera-Cruz, A. (2015). Obesity in Mexico. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53 (2), 240-249.
- De Blanco, M., & Schnell, M. (2016). Transición alimentaria y nutricional, doble carga nutricional y síndrome metabólico. *Tribuna del Investigador*, 17 (1).
- de Fonseca, F. R., Navarro, M., Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Maestre, O., Gómez, R., Muñoz, R. M., Eng, J., & Blázquez, E. (2000). Peripheral

- versus central effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on satiety and body weight loss in Zucker obese rats. *Metabolism*, 49 (6), 709-717.
- De Oliveira Otto, M. C., Anderson, C. A. M., Dearborn, J. L., Ferranti, E. P., Mozaffarian, D., Rao, G., Wylie-Rosett, J., Lichtenstein, A. H., & On behalf of the American Heart Association Behavioral Change for Improving Health Factors Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. (2018). Dietary Diversity: Implications for Obesity Prevention in Adult Populations: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*, 138(11), e160-e168.
- de Onis, M. de, & Blössner, M. (2000). Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries¹²³. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (4), 1032-1039.
- de Onis, M. de, Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., & Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World health Organization*, 85 (9), 660-667.
- de Onis, M., Blössner, M., & Borghi, E. (2010). Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92 (5), 1257-1264.
- de Piero Belmonte, A. J., Rossi, M. C., Bassett, M. N., & Samman, N. C. (2017). Food and nutritional assessment in schoolchildren from mountainous areas of Argentinean Northwest. 30 (4), 24.
- de Trogliero, D. C. J., & del Carmen Morasso, M. (2002). Obesidad y nivel socioeconómico en escolares y adolescentes de la ciudad de Salta. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 100 (5), 360.
- Delporte, C. (2012). Recent Advances in Potential Clinical Application of Ghrelin in Obesity. *Journal of Obesity*, 2012, 1-8.
- Després, J. (2006). Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Annals of Medicine*, 38 (1), 52-63.
- Després, J. P., Moorjani, S., Lupien, P. J., Tremblay, A., Nadeau, A., & Bouchard, C. (1990). Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis: An Official Journal of the American Heart Association, Inc.*, 10 (4), 497-511.
- Deurenberg, P., Kusters, C. S., & Smit, H. E. (1990). Assessment of body

- composition by bioelectrical impedance in children and young adults is strongly age-dependent. *European Journal of Clinical Nutrition*, 44 (4), 261-268.
- Deurenberg, P., Weststrate, J. A., & Seidell, J. C. (1991). Body mass index as a measure of body fatness: Age-and sex-specific prediction formulas. *British Journal of Nutrition*, 65 (2), 105-114.
- Dietz, W. H. (1994). Critical periods in childhood for the development of obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 59 (5), Article 5.
- Dietz, W. H. (1998). Health consequences of obesity in youth: Childhood predictors of adult disease. *Pediatrics*, 101 (Supplement_2), 518-525.
- Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., Carlsson, L. M. S., Kiess, W., Vatin, V., Lecoœur, C., Delplanque, J., Vaillant, E., Pattou, F., Ruiz, J., Weill, J., Levy-Marchal, C., Horber, F., Potoczna, N., Hercberg, S., ... Froguel, P. (2007). Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics*, 39 (6), Article 6.
- Dipierri, J. E., Bejarano, I. F., Alfaro Gómez, E. L., Cabrera, G., Moreno Romero, S., Tanuz, M. H., & Marrodán Serrano, M. D. (2008). Prevalencia de sobrepeso y obesidad en poblaciones de altura de la provincia de Jujuy (Argentina). *Genes, ambiente y enfermedades en poblaciones humanas*, 521-530.
- Dmitruk, A., Czezelewski, J., Czezelewska, E., Golach, J., & Parnicka, U. (2018). Body composition and fatty tissue distribution in women with various menstrual status. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 69 (1).
- Dockray, G. J. (2014). Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. *The Journal of Physiology*, 592 (14), 2927-2941.
- Drozd, D., Alvarez-Pitti, J., Wójcik, M., Borghi, C., Gabbianelli, R., Mazur, A., Herceg-Čavrak, V., Lopez-Valcarcel, B. G., Brzeziński, M., & Lurbe, E. (2021). Obesity and cardiometabolic risk factors: From childhood to adulthood. *Nutrients*, 13 (11), 4176.
- Duchin, O., Mora-Plazas, M., Marin, C., de Leon, C. M., Lee, J. M., Baylin, A., & Villamor, E. (2014). BMI and sociodemographic correlates of body image perception and attitudes in school-aged children. *Public Health Nutrition*, 17 (10), 2216-2225.
- Dunlop, S., Swales, K., & Trebeck, K. (2012). *Oxfam Humankind Index: The new measure of Scotland's prosperity*. United Kingdom: Oxfam GB.
- Durán, P., Mangialavori, G., Biglieri, A., Kogan, L., & Abeyá Gilardon, E. (2009).

- Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina: Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). *Archivos Argentinos de Pediatría*, 107 (5), 397-404.
- Durnin, J., & Rahaman, M. M. (1967). The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. *British Journal of Nutrition*, 21 (3), 681-689.
- Eglite, A., & Kunkulberga, D. (2017). *Bread choice and consumption trends*.
- Eissele, R., Göke, R., Willemer, S., Harthus, H. -P., Vermeer, H., Arnold, R., & Göke, B. (1992). Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *European Journal of Clinical Investigation*, 22 (4), 283-291.
- Ekelund, U., Åman, J., Yngve, A., Renman, C., Westerterp, K., & Sjöström, M. (2002). Physical activity but not energy expenditure is reduced in obese adolescents: A case-control study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76 (5), 935-941.
- Elizathe, L. S., Arana, F. G., & Rutzstein, G. (2016). A cross-sectional model of eating disorders in Argentinean overweight and obese children. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 23 (1), 125-132.
- Ellis, K. J. (2000). Human Body Composition: In Vivo Methods. *Physiological Reviews*, 80 (2), 649-680.
- González-Jiménez, E., Montero-Alonso, M. A. & Schmidt-Rio Valle, J. (2013). Estudio de la utilidad del índice de cintura-cadera como predictor del riesgo de hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Nutricion Hospitalaria*, 6, 1993-1998.
- Ericson, M. D., & Haskell-Luevano, C. (2018). A Review of Single-Nucleotide Polymorphisms in Orexigenic Neuropeptides Targeting G Protein-Coupled Receptors. *ACS Chemical Neuroscience*, 9 (6), 1235-1246.
- Fabbrini, E., Yoshino, J., Yoshino, M., Magkos, F., Luecking, C. T., Samovski, D., Fraterrigo, G., Okunade, A. L., Patterson, B. W., & Klein, S. (2015). Metabolically normal obese people are protected from adverse effects following weight gain. *The Journal of Clinical Investigation*, 125 (2), 787-795.
- Falk, C. T., & Rubinstein, P. (1987). Haplotype relative risks: An easy reliable way to construct a proper control sample for risk calculations. *Annals of Human Genetics*, 51 (3), 227-233.
- FAO. (2011). *El estado de la inseguridad alimentaria en el mundo: ¿Cómo afecta la*

- volatilidad de los precios internacionales a las economías nacionales y la seguridad alimentaria?* FAO Roma.
- FAO. (2012). *Panorama de la Seguridad Alimentaria y Nutricional 2012 en América Latina y el Caribe*. FAO Roma.
- Farooqi, I. S., & O'Rahilly, S. (2009). Leptin: A pivotal regulator of human energy homeostasis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89 (3), 980S-984S.
- Farooqi, I. S., Yeo, G. S. H., Keogh, J. M., Aminian, S., Jebb, S. A., Butler, G., Cheetham, T., & O'Rahilly, S. (2000). Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *Journal of Clinical Investigation*, 106 (2), 271-279.
- Federik, M., Calderón, C., Degastaldi, V., Duria, S. A., Monsalvo, C., Pinto, M., Vázquez Carrioli, C., & Laguzzi, M. E. (2020). Hábitos alimentarios y COVID. Análisis descriptivo durante el aislamiento social en Argentina. 40 (3), 84-91.
- Feeney, R., & MacClay, P. (2016). Food security in Argentina: A production or distribution problem? *International Food and Agribusiness Management Review*, 19 (2), 1-32.
- Fernández, J. R., Redden, D. T., Pietrobelli, A., & Allison, D. B. (2004). Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*, 145 (4), 439-444.
- Ferrante, D., Linetzky, B., Konfino, J., King, A., Virgolini, M., & Laspiur, S. (2011). Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009: Evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. Estudio de corte trnasversal. *Revista Argentina de Salud Pública*, 2(6), 34-41.
- Ferrari, M. A. (2013). Estimación de la Ingesta por Recordatorio de 24 Horas. *Diaeta*, 31 (143), 20-25.
- Ferrario, C. M. (2006). Role of Angiotensin II in Cardiovascular Disease—Therapeutic Implications of More Than a Century of Research. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 7 (1), 3-14.
- Fiolet, T., Srour, B., Sellem, L., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Deschasaux, M., Fassier, P., Latino-Martel, P., & Beslay, M. (2018). Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: Results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*, 360.
- Fischer, J., Koch, L., Emmerling, C., Vierkotten, J., Peters, T., Brüning, J. C., & Rüther, U. (2009). Inactivation of the FTO gene protects from obesity. *Nature*, 458 (7240), Article 7240.

- Fitch, A., Everling, L., Fox, C., Goldberg, J., Heim, C., Johnson, K., Kaufman, T., Kennedy, E., Kestenbaun, C., & Leslie, D. (2013). Prevention and management of obesity for adults. *Bloomington: Institute for Clinical Systems Improvement*.
- Flegal, K. M., Carroll, M. D., Kuczmarski, R. J., & Johnson, C. L. (1998). Overweight and obesity in the United States: Prevalence and trends, 1960–1994. *International Journal of Obesity*, 22 (1), 39-47.
- Flint, A., Raben, A., Astrup, A., & Holst, J. J. (1998). Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 101 (3), 515-520.
- Folkvord, F., Anschutz, D. J., Buijzen, M., & Valkenburg, P. M. (2013). The effect of playing advergames that promote energy-dense snacks or fruit on actual food intake among children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97 (2), 239-245.
- Fomon, S. J., Jensen, R. L., & Owen, G. M. (1963). Determination of body volume of infants by a method of helium displacement. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 110 (1), 80-90.
- Fontdevila, A., & Moya, A. (1999). *Introducción a la genética de poblaciones*. Síntesis.
- Fortino, A., Vargas, M., Berta, E., Cuneo, F., & Ávila, O. (2020). Valoración de los patrones de consumo alimentario y actividad física en universitarios de tres carreras respecto a las guías alimentarias para la población argentina. *Revista Chilena de Nutrición*, 47 (6), 906-915.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Hattersley, A. T., & McCarthy, M. I. (2007). A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science*, 316 (5826), 889-894.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A.-M., Ness, A. R., Ebrahim, S., ... McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316 (5826), 889-894.
- French, S. A., Story, M., & Jeffery, R. W. (2001). Environmental Influences on Eating and Physical Activity. *Annual Review of Public Health*, 22 (1), 309-335.
- Fricker, L. D. (1988). Carboxypeptidase E. *Annual Review of Physiology*. 50, 309-21
- Fricker, L. D., & Snyder, S. H. (1982). Enkephalin convertase: Purification and

- characterization of a specific enkephalin-synthesizing carboxypeptidase localized to adrenal chromaffin granules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 79 (12), 3886-3890.
- Friedl, K. E., Westphal, K. A., Marchitelli, L. J., Patton, J. F., Chumlea, W. C., & Guo, S. S. (2001). Evaluation of anthropometric equations to assess body-composition changes in young women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73 (2), 268-275.
- Friedman, B., Jiang, H. J., & Elixhauser, A. (2008). Costly Hospital Readmissions and Complex Chronic Illness. *INQUIRY: The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing*, 45 (4), 408-421.
- Fulton, J. E., Wang, X., Yore, M. M., Carlson, S. A., Galuska, D. A., & Caspersen, C. J. (2009). Television viewing, computer use, and BMI among US children and adolescents. *Journal of Physical Activity and Health*, 6 (s1), S28-S35.
- Galante, M., Konfino, J., Ondarsuhu, D., Goldberg, L., O'Donnell, V., Begue, C., Gaudio, M., King, A., Sciarretta, V., Laspiur, S., & Ferrante, D. (2015). Principales resultados de la tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de enfermedades no transmisibles en Argentina. *Revista Argentina de Salud Pública*, 6 (24), Article 24.
- Galgani, J. E., Uauy, R. D., Aguirre, C. A., & Diaz, E. O. (2008). Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. *British Journal of Nutrition*, 100 (3), 471-479.
- Gasteyger, C., & Tremblay, A. (2002). Metabolic impact of body fat distribution. *Journal of Endocrinological Investigation*, 25 (10), 876-883.
- Gerken, T., Girard, C. A., Tung, Y.-C. L., Webby, C. J., Saudek, V., Hewitson, K. S., Yeo, G. S. H., McDonough, M. A., Cunliffe, S., McNeill, L. A., Galvanovskis, J., Rorsman, P., Robins, P., Prieur, X., Coll, A. P., Ma, M., Jovanovic, Z., Farooqi, I. S., Sedgwick, B., ... Schofield, C. J. (2007). The Obesity-Associated FTO Gene Encodes a 2-Oxoglutarate-Dependent Nucleic Acid Demethylase. *Science*, 318 (5855), 1469-1472.
- GIANT Consortium. (2009). Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature Genetics*, 41 (1), 25-34.
- Gibson, R. S. (2005). Principles of nutritional assessment. Oxford university press, USA.
- Gilgen, A., Maickel, R. P., Nikodijevic, O., & Brodie, B. B. (1962). Essential role of catecholamines in the mobilization of free fatty acids and glucose after

- exposure to cold. *Life Sciences*, 1 (12), 709-715.
- Gilmore, L. A., Duhé, A. F., Frost, E. A., & Redman, L. M. (2014). The Technology Boom: A New Era in Obesity Management. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 8(3), 596-608.
- Gjessing, H. K., & Lie, R. T. (2006). Case-parent Triads: Estimating Single- and Double-dose Effects of Fetal and Maternal Disease Gene Haplotypes. *Annals of Human Genetics*, 70 (3), 382-396.
- Gnaedinger, R. H., Reineke, E. P., Pearson, A. M., Van Huss, W. D., Wessel, J. A., & Montoye, H. J. (1963). Determination of body density by air displacement, helium dilution, and underwater weighing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 110 (1), 96-108.
- Goldfield, G. S., Moore, C., Henderson, K., Buchholz, A., Obeid, N., & Flament, M. F. (2010). Body dissatisfaction, dietary restraint, depression, and weight status in adolescents. *The Journal of School Health*, 80 (4), 186-192.
- Goldschmidt, A. B., Aspen, V. P., Sinton, M. M., Tanofsky-Kraff, M., & Wilfley, D. E. (2008). Disordered eating attitudes and behaviors in overweight youth. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 16(2), 257-264.
- Gómez, G., Fisberg, R. M., Nogueira Previdelli, Á., Hermes Sales, C., Kovalskys, I., Fisberg, M., Herrera-Cuenca, M., Cortés Sanabria, L. Y., García, M. C. Y., & Pareja Torres, R. G. (2019). Diet quality and diet diversity in eight Latin American countries: Results from the Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS). *Nutrients*, 11 (7), 1605.
- Gómez-Pérez, D., S Ortiz, M., & L Saiz, J. (2017). Estigma de obesidad, su impacto en las víctimas y en los equipos de salud: Una revisión de la literatura. *Revista Médica de Chile*, 145 (9), 1160-1164.
- González Barranco, J. (2002). Obesidad: Problema de salud pública en México. *Nutrición Clínica*, 5 (4), 213-218.
- González Jiménez, E., Aguilar Cordero, M., García García, C. J., López, G., Álvarez Ferré, J., & Padilla López, C. A. (2011). Prevalencia de sobrepeso y obesidad nutricional e hipertensión arterial y su relación con indicadores antropométricos en una población de escolares de Granada y su provincia. *Nutrición Hospitalaria*, 26 (5), 1004-1010.
- Goodman, R. A., Posner, S. F., Huang, E. S., Parekh, A. K., & Koh, H. K. (2013). Peer reviewed: Defining and measuring chronic conditions: imperatives for research, policy, program, and practice. *Preventing Chronic Disease*, 10.
- Goodpaster, B. H., Krishnaswami, S., Resnick, H., Kelley, D. E., Haggerty, C., Harris, T. B., Schwartz, A. V., Kritchevsky, S., & Newman, A. B. (2003).

- Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care*, 26 (2), 372-379.
- Gopalan, C. (1992). *Nutrition in developmental transition in South-East Asia*. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia.
- Gorostiza Langa, A., Román Busto, J. M., & Marrodán Serrano, M. (2008). Indicadores antropométricos de adiposidad en adolescentes españoles. *Zainak*, 30, 85-95.
- Gotthelf, S., & Rivas, P. (2016). Prevalencia de dislipidemias y su asociación con el estado nutricional en la población de la ciudad de Salta en 2014. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*, 45 (4), 184-189.
- Gray, J. P., & Wolfe, L. D. (1980). Height and sexual dimorphism of stature among human societies. *American Journal of Physical Anthropology*, 53 (3), 441-456.
- Griffiths, R. W., Philpot, M. E., Chapman, B. J., & Munday, K. A. (1981). Impedance cardiography: Non-invasive cardiac output measurement after burn injury. *International Journal of Tissue Reactions*, 3 (1), 47-55.
- Gris, G. M. (2001). Componentes del somatotipo y ecuaciones antropométricas. *Apunts. Medicina de l'esport*, 36 (137), 5-16.
- Gropp, E., Shanabrough, M., Borok, E., Xu, A. W., Janoschek, R., Buch, T., Plum, L., Balthasar, N., Hampel, B., & Waisman, A. (2005). Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. *Nature Neuroscience*, 8 (10), 1289-1291.
- Grundy, S. M., Brewer, H. B., Cleeman, J. I., Smith, S. C., & Lenfant, C. (2004). Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*, 109 (3), 433-438.
- Guarino, D., Nannipieri, M., Iervasi, G., Taddei, S., & Bruno, R. M. (2017). The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. *Frontiers in Physiology*, 8, 665.
- Gudivaka, R., Schoeller, D. A., Kushner, R. F., & Bolt, M. J. G. (1999). Single- and multifrequency models for bioelectrical impedance analysis of body water compartments. *Journal of Applied Physiology*, 87 (3), 1087-1096.
- Gueorguiev, M., Lecoœur, C., Meyre, D., Benzinou, M., Mein, C. A., Hinney, A., Vatin, V., Weill, J., Heude, B., Hebebrand, J., Grossman, A. B., Korbonits, M., & Froguel, P. (2009). Association studies on ghrelin and ghrelin receptor gene polymorphisms with obesity. *Obesity*, 17 (4), 745-754.
- Guo, S. (2014). Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: Insights

- from mouse models to disease mechanisms. *The Journal of Endocrinology*, 220 (2), T1.
- Gutierrez-Aguilar, R., Kim, D., Woods, S. C., & Seeley, R. J. (2012). Expression of new loci associated with obesity in diet-induced obese rats: from genetics to physiology. *Obesity*, 20 (2), 306-312.
- Hahn, T. M., Breininger, J. F., Baskin, D. G., & Schwartz, M. W. (1998). Co-expression of AgRP and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nature neuroscience*, 1 (4), 271-272.
- Halford, J. C., Boyland, E. J., Hughes, G. M., Stacey, L., McKean, S., & Dovey, T. M. (2008). Beyond-brand effect of television food advertisements on food choice in children: The effects of weight status. *Public Health Nutrition*, 11 (9), 897-904.
- Hamill, P. V. (1977). *NCHS growth curves for children: Birth-18 years*. United States. Vital Health Stat 11. 1977 Nov;(165): i-iv, 1-74.
- Hammond, K. M., Wyllie, A., & Casswell, S. (1999). The extent and nature of televised food advertising to New Zealand children and adolescents. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 23 (1), 49-55.
- Han, J. C., Lawlor, D. A., & Kimm, S. Y. (2010). Childhood obesity. *The Lancet*, 375 (9727), 1737-1748.
- Han, T. S., & Lean, M. E. (2015). Metabolic syndrome. *Medicine*, 43 (2), 80-87.
- Hardy, L. R., Harrell, J. S., & Bell, R. A. (2004). Overweight in children: definitions, measurements, confounding factors, and health consequences. *Journal of Pediatric Nursing*, 19 (6), 376-384.
- Hargrove, T. W. (2018). Intersecting social inequalities and body mass index trajectories from adolescence to early adulthood. *Journal of Health and Social Behavior*, 59 (1), 56-73.
- Hashimoto, T., Maekawa, S., & Miyata, S. (2009). IgLON cell adhesion molecules regulate synaptogenesis in hippocampal neurons. *Cell Biochemistry and Function*, 27 (7), 496-498.
- Hastuti, J., Kagawa, M., Byrne, N. M., & Hills, A. P. (2013). Development and validation of anthropometric prediction equations for estimation of body fat in Indonesian men. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 22 (4), 522-529.
- Hatløy, A., Hallund, J., Diarra, M. M., & Oshaug, A. (2000). Food variety, socioeconomic status and nutritional status in urban and rural areas in Koutiala (Mali). *Public Health Nutrition*, 3 (1), 57-65.
- Hawkes, C. (2006). Uneven dietary development: linking the policies and

- processes of globalization with the nutrition transition, obesity and diet-related chronic diseases. *Globalization and Health*, 2 (1), 4.
- Heath, B. H., & Carter, J. L. (1967). A modified somatotype method. *American Journal of Physical Anthropology*, 27 (1), 57-74.
- Helman, C. (2007). *Culture, health and illness*. CRC press.
- Hernández, L. M., Mazariegos, M., & Solomons, N. W. (2010). Relación entre circunferencia de cintura y presión arterial en mujeres guatemaltecas: El estudio CRONOS. *Revista Española de Nutrición Comunitaria*, 16 (2), 64-68.
- Hernández Rodríguez, J., & Duchi Jimbo, P. N. (2015). Índice cintura/talla y su utilidad para detectar riesgo cardiovascular y metabólico. *Revista Cubana de Endocrinología*, 26 (1), 66-76.
- Herrmann, C., Göke, R., Richter, G., Fehmann, H.-C., Arnold, R., & Göke, B. (1995). Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion*, 56 (2), 117-126.
- Hetherington, A. W., & Ranson, S. W. (1940). Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *The Anatomical Record*, 78 (2), 149-172.
- Hewson, A. K., & Dickson, S. L. (2000). Systemic administration of ghrelin induces fos and egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 12 (11), 1047-1049.
- Himmelstein, M., & Tomiyama, A. J. (2015). It's Not You, It's Me: self-perceptions, antifat attitudes, and stereotyping of obese individuals. *Social Psychological and Personality Science*, 6 (7), 749-757.
- Hirschler, V., Molinari, C., Maccallini, G., Aranda, C., & Oestreicher, K. (2011). Comparison of different anthropometric indices for identifying dyslipidemia in school children. *Clinical Biochemistry*, 44 (8-9), 659-664.
- Hoddinott, J., & Yohannes, Y. (2002). *Dietary diversity as a food security indicator*. 136.
- Holownia, D., Galdeano, R. S., Rojas Jordán, M. S., Palavecino, D. O., Abregú, J. D., Martinengui, M. O., Marañón, R. O., & Joo Turoni, C. M. (2023). Perfil de riesgo cardiovascular en mujeres de tres entornos de la Provincia de Tucumán-Argentina. *Revista Argentina de Cardiología*, 91 (3), 190-196.
- Holst, J. J., & Deacon, C. F. (2005). Glucagon-like peptide-1 mediates the therapeutic actions of DPP-IV inhibitors. *Diabetologia*, 48 (4), 612-615.
- Holzappel, C., Grallert, H., Huth, C., Wahl, S., Fischer, B., Döring, A., Rückert, I. M., Hinney, A., Hebebrand, J., & Wichmann, H.-E. (2010). Genes and lifestyle factors in obesity: Results from 12462 subjects from

- MONICA/KORA. *International Journal of Obesity*, 34(10), 1538-1545.
- Hook, V. Y., & Loh, Y. P. (1984). Carboxypeptidase B-like converting enzyme activity in secretory granules of rat pituitary. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81 (9), 2776-2780.
- Hopkins, B., Geangu, E., & Linkenauger, S. (2017). *The Cambridge encyclopedia of child development*. Cambridge University Press.
- Horlick, M., Thornton, J., Wang, J., Fedun, B., Levine, L. S., & Pierson, E. N. (1999). Fat distribution in prepubertal children (PPC): Gender, ethnicity, weight, height, and age. *Faseb Journal*, 13 (5), A1023-A1023.
- Hosking, J., Metcalf, B. S., Jeffery, A. N., Voss, L. D., & Wilkin, T. J. (2006). Validation of foot-to-foot bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry in the assessment of body composition in young children: The EarlyBird cohort. *British Journal of Nutrition*, 96(6), 1163-1168.
- Howard, J. K., Cave, B. J., Oksanen, L. J., Tzamelis, I., Bjørbaek, C., & Flier, J. S. (2004). Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3. *Nature Medicine*, 10 (7), 734-738.
- Howard, J. K., & Flier, J. S. (2006). Attenuation of leptin and insulin signaling by SOCS proteins. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 17 (9), 365-371.
- Hu, F. B. (2002). Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology. *Current Opinion in Lipidology*, 13 (1), 3-9.
- Huber, M., van Vliet, M., Giezenberg, M., Winkens, B., Heerkens, Y., Dagnelie, P. C., & Knottnerus, J. A. (2016). Towards a 'patient-centred' operationalization of the new dynamic concept of health: A mixed methods study. *BMJ Open*, 6 (1), e010091.
- Hughes, R. G., & Lawrence, M. (2005). Globalization, food and health in Pacific Island countries. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 14 (4), 298-305.
- Hwang, W., Weller, W., Ireys, H., & Anderson, G. (2001). Out-of-pocket medical spending for care of chronic conditions. *Health Affairs*, 20 (6), 267-278.
- Ibáñez-Zamacona, M. E., Poveda, A., & Rebato, E. (2019). Contribution of obesity associated genetic variants to anthropometric somatotype components. *Anthropologischer Anzeiger: Bericht über die Biologisch-Anthropologische Literatur*, 76 (2), 101-111.
- Ikramuddin, S., Blackstone, R. P., Brancatisano, A., Toouli, J., Shah, S. N., Wolfe, B. M., Fujioka, K., Maher, J. W., Swain, J., & Que, F. G. (2014). Effect of reversible intermittent intra-abdominal vagal nerve blockade on morbid

- obesity: The ReCharge randomized clinical trial. *Jama*, 312 (9), 915-922.
- Ilman, M., Zuhairini, Y., & Siddiq, A. (2015). Correlation between body mass index and body fat percentage. *Althea Medical Journal*, 2 (4), 575-578.
- Iwasaki, Y., Shimomura, K., Kohno, D., Dezaki, K., Ayush, E.-A., Nakabayashi, H., Kubota, N., Kadowaki, T., Kakei, M., & Nakata, M. (2013). Insulin activates vagal afferent neurons including those innervating pancreas via insulin cascade and Ca²⁺ influx: Its dysfunction in IRS2-KO mice with hyperphagic obesity. *PLoS One*, 8 (6), e67198.
- Jackson, S. E. (2016). Obesity, weight stigma and discrimination. *Journal of Obesity and Eating Disorders*, 2 (3).
- Jadad, A. R., & O'grady, L. (2008). How should health be defined? *BMJ*. 337
- Jakubowska-Pietkiewicz, E., Prochowska, A., Fendler, W., & Szadkowska, A. (2009). Comparison of body fat measurement methods in children. *Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism*, 15 (4), 246-250.
- Jamshidi, Y., Snieder, H., Wang, X., Spector, T. D., Carter, N. D., & O'Dell, S. D. (2006). Common polymorphisms in SOCS3 are not associated with body weight, insulin sensitivity or lipid profile in normal female twins. *Diabetologia*, 49 (2), 306-310.
- Janaway, R. C., Percival, S. L., & Wilson, A. S. (2009). Decomposition of Human Remains. En S. L. Percival (Ed.), *Microbiology and Aging*. Humana Press. 313-334.
- Japhet, L. B., Mbadugha, C. C., & Sunday, O. G. (2023). Somatotype distribution of schoolchildren in Port-Harcourt Metropolis, Nigeria. *Anatomy Journal of Africa*, 12 (1), 2303-2313.
- Jebb, S. A., Cole, T. J., Doman, D., Murgatroyd, P. R., & Prentice, A. M. (2000). Evaluation of the novel Tanita body-fat analyzer to measure body composition by comparison with a four-compartment model. *British Journal of Nutrition*, 83 (2), 115-122.
- Ji, L., Wu, H.-T., Qin, X.-Y., & Lan, R. (2017). Dissecting carboxypeptidase E: Properties, functions and pathophysiological roles in disease. *Endocrine Connections*, 6 (4), R18-R38.
- Johnson, L., Llewellyn, C. H., van Jaarsveld, C. H., Cole, T. J., & Wardle, J. (2011). Genetic and environmental influences on infant growth: Prospective analysis of the Gemini twin birth cohort. *PLoS one*, 6(5), e19918.
- Johnstone, A. M., Murison, S. D., Duncan, J. S., Rance, K. A., & Speakman, J. R. (2005). Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating

- leptin, or triiodothyronine. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82 (5), 941-948.
- Jou, C. (2014). The Biology and Genetics of Obesity – A Century of Inquiries. *New England Journal of Medicine*, 370 (20), 1874-1877.
- Jurvansuu, J., Zhao, Y., Leung, D. S., Boulaire, J., Yu, Y. H., Ahmed, S., & Wang, S. (2008). Transmembrane protein 18 enhances the tropism of neural stem cells for glioma cells. *Cancer Research*, 68 (12), 4614-4622.
- Juul, F., Martinez-Steele, E., Parekh, N., Monteiro, C. A., & Chang, V. W. (2018). Ultra-processed food consumption and excess weight among US adults. *British Journal of Nutrition*, 120 (1), 90-100.
- Kachur, S., Lavie, C. J., De Schutter, A., Milani, R. V., & Ventura, H. O. (2017). Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Medica*, 108 (3), 212-228.
- Kanellakis, S., Skoufas, E., Khudokonenko, V., Apostolidou, E., Gerakiti, L., Andrioti, M., Bountouvi, E., & Manios, Y. (2017). Development and validation of two equations based on anthropometry, estimating body fat for the Greek adult population. *Obesity*, 25 (2), 408-416.
- Kant, A. K., & Graubard, B. I. (2005). A comparison of three dietary pattern indexes for predicting biomarkers of diet and disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 24 (4), 294-303.
- Kaplowitz, H., Martorell, R., & Mendoza, F. S. (1989). Fatness and fat distribution in mexican- american children and youths from the hispanic health and nutrition examination survey. *American Journal of Human Biology*, 1 (5), 631-648.
- Kennedy, G., Ballard, T., & Dop, M. (2013). *Guía para medir la diversidad alimentaria a nivel individual y del hogar*. FAO.
- Keys, A., Fidanza, F., Karvonen, M. J., Kimura, N., & Taylor, H. L. (1972). Indices of relative weight and obesity. *Journal of chronic diseases*, 25 (6-7), 329-343.
- Kim, H., Chun, Y., Che, L., Kim, J., Lee, S., & Lee, S. (2017). The new obesity-associated protein, neuronal growth regulator 1 (NEGR1), is implicated in Niemann-Pick disease Type C (NPC2)-mediated cholesterol trafficking. *Biochemical and biophysical research communications*, 482 (4), 1367-1374.
- Klatsky, L., Zhang, J., Udaltsova, N., Li, Y., & Tran, H. N. (2017). Body mass index and mortality in a very large cohort: Is it really healthier to be overweight? *Permanente Journal*, 21 (3).
- Klein, S., Gastaldelli, A., Yki-Järvinen, H., & Scherer, P. E. (2022). Why does obesity cause diabetes? *Cell Metabolism*, 34 (1), 11-20.

- Klimek-Piotrowska, W., Koziej, M., Hołda, M. K., Piątek, K., Wszolek, K., Tyszka, A., Kmiotek, E., Pliczko, M., Śliwińska, A., Krauss, K., Miszczyk, M., & Walocha, J. (2015). Anthropometry and Body Composition of Adolescents in Cracow, Poland. *PLoS ONE*, *10* (3), e0122274.
- Klok, M. D., Jakobsdottir, S., & Drent, M. L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: A review. *Obesity Reviews*, *8* (1), 21-34.
- Klöppel, G., Löhr, M., Habich, K., Oberholzer, M., & Heitz, P. U. (1985). Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Pathology and Immunopathology Research*, *4* (2), 110-125.
- Knight, J. A. (2011). Diseases and disorders associated with excess body weight. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, *41* (2), 107-121.
- Koc, G., Doran, T., Uygur, M. M., & Kirac, D. (2023). Obesity is associated with IL-6 gene polymorphisms rs1800795 and rs1800796 but not SOCS3 rs4969170. *Molecular Biology Reports*, *50* (3), 2041-2048.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, *402* (6762), 656-660.
- Kopelman, P. G. (1994). Causes and consequences of obesity. *Medicine International*, *22*, 385-388.
- Kopelman, P. G. (2000). Obesity as a medical problem. *Nature*, *404* (6778), 635-643.
- Kornienko, I. A., Tambovtseva, R. V., & Panasiuk, T. V. (2003). Changes of body mass components and body constitution in boys 7-17 years of age. *Morfologija (Saint Petersburg, Russia)*, *123* (1), 76-79.
- Kovalskys, I., Cavagnari, B. M., Zonis, L., Favieri, A., Guajardo, V., Gerardi, A., & Fisberg, M. (2020). La pobreza como determinante de la calidad alimentaria en Argentina. Resultados del Estudio Argentino de Nutrición y Salud (EANS). *Nutrición Hospitalaria*, *37* (1), 114-122.
- Krashes, M. J., Koda, S., Ye, C., Rogan, S. C., Adams, A. C., Cusher, D. S., Maratos-Flier, E., Roth, B. L., & Lowell, B. B. (2011). Rapid, reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, *121* (4), 1424-1428.
- Krebs, D. L., & Hilton, D. J. (2001). SOCS proteins: Negative regulators of cytokine signaling. *Stem Cells*, *19* (5), 378-387.
- Kreymann, B., Ghatei, M. A., Williams, G., & Bloom, S. R. (1987). Glucagon-like peptide-1 7-36: A physiological incretin in man. *The Lancet*, *330* (8571),

1300-1304.

- Kuczmarski, R. J. (2002). *2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and development*. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics.
- Kuczmarski, R. J., & Flegal, K. M. (2000). Criteria for definition of overweight in transition: Background and recommendations for the United States. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (5), 1074-1081.
- Kuk, J. L., Katzmarzyk, P. T., Nichaman, M. Z., Church, T. S., Blair, S. N., & Ross, R. (2006). Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity*, 14 (2), 336-341.
- Kumar, S., & Kelly, A. S. (2017). Review of childhood obesity: From epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 92 (2), 251-265.
- Kurtoglu, S., Mazicioglu, M. M., Ozturk, A., Hatipoglu, N., Cicek, B., & Ustunbas, H. B. (2010). Body fat reference curves for healthy Turkish children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*, 169, 1329-1335.
- Kvaløy, K., Holmen, J., Hveem, K., & Holmen, T. L. (2015). Genetic effects on longitudinal changes from healthy to adverse weight and metabolic status—The HUNT study. *PLoS One*, 10 (10), e0139632.
- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., Heitmann, B. L., Kent-Smith, L., Melchior, J.-C., & Pirlich, M. (2004). Bioelectrical impedance analysis—part I: Review of principles and methods. *Clinical Nutrition*, 23 (5), 1226-1243.
- Lamarche, B. (1998). Abdominal obesity and its metabolic complications: Implications for the risk of ischaemic heart disease. *Coronary Artery Disease*, 9 (8), 473-482.
- Landgraf, K., Klötting, N., Gericke, M., Maixner, N., Guiu-Jurado, E., Scholz, M., Witte, A. V., Beyer, F., Schwartz, J. T., & Lacher, M. (2020). The obesity-susceptibility gene TMEM18 promotes adipogenesis through activation of PPAR γ . *Cell Reports*, 33 (3).
- Lanigan, J., & Singhal, A. (2009). Early nutrition and long-term health: A practical approach: Symposium on 'Early nutrition and later disease: Current concepts, research and implications'. *Proceedings of the Nutrition Society*, 68 (4), 422-429.
- Lanska, D. J., Lanska, M. J., Hartz, A. J., & Rimm, A. A. (1985). Factors influencing anatomic location of fat tissue in 52,953 women. *International Journal of Obesity*, 9 (1), 29-38.

- Larder, R., Sim, M. F. M., Gulati, P., Antrobus, R., Tung, Y. C. L., Rimmington, D., Ayuso, E., Poxel-Wolf, J., Lam, B. Y. H., Dias, C., Logan, D. W., Virtue, S., Bosch, F., Yeo, G. S. H., Saudek, V., O'Rahilly, S., & Coll, A. P. (2017). Obesity-associated gene *TMEM18* has a role in the central control of appetite and body weight regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114* (35), 9421-9426.
- Larsen, P. R., Kronenberg, H. M., Melmed, S., & Polonsky, K. S. (2003). *Williams textbook of endocrinology*. Saunders Philadelphia.
- Larsson, S. C., Höijer, J., Sun, J., Li, X., Burgess, S., & Michaëlsson, K. (2023). Genome-Wide Association and Two-Sample Mendelian Randomization Analyses of Plasma Ghrelin and Gastrointestinal Cancer Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, *32* (12), 1771-1776.
- Laurentin, A., Schnell, M., Tovar, J., Domínguez, Z., M Pérez, B., & López de Blanco, M. (2007). Transición alimentaria y nutricional: Entre la desnutrición y la obesidad. *Anales Venezolanos de Nutrición*, *20* (1), 47-52.
- Lavigne-Robichaud, M., Moubarac, J.-C., Lantagne-Lopez, S., Johnson-Down, L., Batal, M., Sidi, E. A. L., & Lucas, M. (2018). Diet quality indices in relation to metabolic syndrome in an Indigenous Cree (Eeyouch) population in northern Québec, Canada. *Public Health Nutrition*, *21* (1), 172-180.
- Lazzer, S., Boirie, Y., Bitar, A., Montaurier, C., Vernet, J., Meyer, M., & Vermorel, M. (2003). Assessment of energy expenditure associated with physical activities in free-living obese and nonobese adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *78* (3), 471-479.
- Lebow, J., Sim, L. A., & Kransdorf, L. N. (2015). Prevalence of a history of overweight and obesity in adolescents with restrictive eating disorders. *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, *56* (1), 19-24.
- Lechan, R. M., & Toni, R. (2016). Functional anatomy of the hypothalamus and pituitary. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Lee, A. W., Hengstler, H., Schwald, K., Berriel-Diaz, M., Loreth, D., Kirsch, M., Kretz, O., Haas, C. A., de Angelis, M. H., & Herzig, S. (2012). Functional inactivation of the genome-wide association study obesity gene neuronal growth regulator 1 in mice causes a body mass phenotype. *PLoS One*, *7* (7), e41537.
- Lee, C. M. Y., Huxley, R. R., Wildman, R. P., & Woodward, M. (2008). Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: A meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, *61* (7), 646-653.
- Li, P., Tiwari, H. K., Lin, W.-Y., Allison, D. B., Chung, W. K., Leibel, R. L., Yi, N.,

- & Liu, N. (2014). Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a European American population. *International Journal of Obesity*, 38 (5), 724-729.
- Linetzky, B., Morello, P., Virgolini, M., & Ferrante, D. (2011). Resultados de la Primera Encuesta Nacional de Salud Escolar: Argentina, 2007. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 109 (2), 111-116.
- Liu, H., & Guo, G. (2015). Lifetime Socioeconomic Status, Historical Context, and Genetic Inheritance in Shaping Body Mass in Middle and Late Adulthood. *American Sociological Review*, 80 (4), 705-737.
- Livneh, Y., Ramesh, R. N., Burgess, C. R., Levandowski, K. M., Madara, J. C., Fenselau, H., Goldey, G. J., Diaz, V. E., Jikomes, N., & Resch, J. M. (2017). Homeostatic circuits selectively gate food cue responses in insular cortex. *Nature*, 546 (7660), 611-616.
- Llewellyn, C., & Wardle, J. (2015). Behavioral susceptibility to obesity: Gene-environment interplay in the development of weight. *Physiology & behavior*, 152, 494-501.
- Lohman, T. G. (1986). 11 applicability of body composition techniques and constants for children and youths. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 14 (1), 325-358.
- Lohman, T. G. (1992). Advances in body composition assessment. *Human Kinetics*.
- Lomaglio, D. B. (2012). Transición nutricional y el impacto sobre el crecimiento y la composición corporal en el noroeste argentino (NOA). *Nutricó Clínica y Dietética Hospitalaria*, 32 (3), 30-35.
- Lomaglio, D. B., Marrodán, M. D., Alba, J. A., & Verón, J. A. (2005). Composición corporal en escolares de la provincia de Catamarca, Argentina. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 7 (1), 35.
- Longhi, F., Cordero, M. L., & Cesani, M. F. (2022). Malnutrición infantil en Río Chico (Tucumán, Argentina). Evolución y manifestaciones actuales en el contexto de la transición nutricional. *Revista Universitaria de Geografía*, 31 (1), 1-3.
- Longhi, F., & Tuñón, I. (2023). Pobreza y desnutrición infantil en la provincia de Santiago del Estero, Argentina, 2010-2020. Algunas precisiones a partir de las intervenciones de una organización de la sociedad civil. *Ería: Revista Cuatrimestral de Geografía*, 43 (1), 81-110.
- Loos, R. J. F. (2012). The Genetic Determinants of Common Obesity-Susceptibility. En M. E. Symonds (Ed.), *Adipose Tissue Biology*. En:

- Symonds, M. (eds) *Adipose Tissue Biology*. Springer, New York, NY.
- Lowry, R., Wechsler, H., Galuska, D. A., Fulton, J. E., & Kann, L. (2002). Television viewing and its associations with overweight, sedentary lifestyle, and insufficient consumption of fruits and vegetables among us high school students: differences by race, ethnicity, and gender. *Journal of School Health*, 72 (10), 413-421.
- Lubis, A. R., Widia, F., Soegondo, S., & Setiawati, A. (2008). The role of SOCS3 protein in leptin resistance and obesity. *Acta Medica Indonesiana*, 40 (2), 89-95.
- Luquet, S., Perez, F. A., Hnasko, T. S., & Palmiter, R. D. (2005). NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. *Science*, 310 (5748), 683-685.
- MacLean, L., Edwards, N., Garrard, M., Sims-Jones, N., Clinton, K., & Ashley, L. (2009). Obesity, stigma and public health planning. *Health Promotion International*, 24 (1), 88-93.
- Madden, A. M., & Smith, S. (2016). Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: A review of anthropometric variables. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 29 (1), 7-25.
- Madsbad, S. (2014). The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16 (1), 9-21.
- Maes, H. H. M., Neale, M. C., & Eaves, L. J. (1997). Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behavior Genetics*, 27 (4), 325-351.
- Majem, L. S., & Barba, L. R. (2006). Recordatorio de 24 horas. *Nutrición y Salud Pública: Métodos, bases científicas y aplicaciones*, 168-177.
- Majem, S., Bartrina, A., & Verdú, M. (2006). *Nutrición y salud pública métodos, bases científicas y aplicaciones*. Masson.
- Malik, S. L. (1984). Morpho-physiological adaptation to high altitude. *Genetic of Psychomotor traits in Man* (eds. N Wolanski and A. Sinirska) *International Society of Sport Genetics and Somatology*, Warsaw.
- Mandelblat-Cerf, Y., Ramesh, R. N., Burgess, C. R., Patella, P., Yang, Z., Lowell, B. B., & Andermann, M. L. (2015). Arcuate hypothalamic AgRP and putative POMC neurons show opposite changes in spiking across multiple timescales. *Elife*, 4, e07122.
- Mangialavori, G., Gilardon, E. A., Guidet, A. B., Durán, P., & Kogan, L. (2010). La alimentación de los niños menores de 2 años. *Resultados de la Encuesta*

- Marçal, N. M. F., Guerra, M., & Soares, F. (2004). Comportamento alimentar bases neuropsíquicas e endócrinas. *Revista Portuguesa de Psicossomática*, 6 (2), 57-70.
- Marino, M., Puppo, F., Del Bo', C., Vinelli, V., Riso, P., Porrini, M., & Martini, D. (2021). A systematic review of worldwide consumption of ultra-processed foods: Findings and criticisms. *Nutrients*, 13 (8), 2778.
- Marks, D. F. (2005). *Health psychology: Theory, research and practice*. Sage Publications.
- Marks, D. L., Boucher, N., Lanouette, C., Pérusse, L., Brookhart, G., Comuzzie, A. G., Chagnon, Y. C., & Cone, R. D. (2004). Ala67Thr polymorphism in the Agouti-related peptide gene is associated with inherited leanness in humans. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 126A (3), 267-271.
- Marrodán, M. D., Martínez-Álvarez, J. R., De Espinosa, M. G.-M., López-Ejeda, N., Cabañas, M. D., & Prado, C. (2013). Precisión diagnóstica del índice cintura-talla para la identificación del sobrepeso y de la obesidad infantil. *Medicina Clínica*, 140 (7), 296-301.
- Marti, A. (2019). Ultra-processed foods are not “real food” but really affect your health. *Nutrients* 2019, 11 (8), 1902.
- Martin, G. R., Loredo, J. C., & Sun, G. (2008). Lack of Association of Ghrelin Precursor Gene Variants and Percentage Body Fat or Serum Lipid Profiles. *Obesity*, 16 (4), 908-912.
- Martínez, E., Devesa, M., Bacallao, J., & Amador, M. (1993). Índice subescapular/tricipital: Valores percentilares en niños y adolescentes cubanos. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 43 (3), 199-203.
- Martinez, J. A., Moreno-Aliaga, M. J., Marques-Lopes, I., & Marti-del-Moral, A. (2002). *Causas de obesidad*. *Anales Sis San Navarr*, 25, 17-27.
- Martinez, J. I., Dipierri, J. E., Bejarano, I., Quispe, Y., & Alfaro, E. (2018). Variación de la masa corporal grasa por antropometría y bioimpedancia en escolares jujeños. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 20 (1), 1-8.
- Martínez Jasso, I., & Villezca Becerra, P. A. (2005). La alimentación en México: Un estudio a partir de la encuesta nacional de ingresos y gastos de los hogares y de las hojas de balance alimenticio de la FAO. *Ciencia UANL*, 8 (2).
- Martínez Steele, E., & Monteiro, C. A. (2017). Association between dietary share of ultra-processed foods and urinary concentrations of phytoestrogens in the US. *Nutrients*, 9 (3), 209.

- Martínez Vizcaíno, V., Salcedo Aguilar, F., Franquelo Gutiérrez, R., Torrijos Regidor, R., Morant Sánchez, A., Solera Martínez, M., & Rodríguez Artalejo, F. (2006). Prevalence of obesity and trends in cardiovascular risk factors among Spanish school children, 1992-2004: The Cuenca (Spain) study. *Medicina Clinica*, 126(18), 681-685.
- Martínez-Gómez, D., Eisenmann, J. C., Gómez-Martínez, S., Veses, A., Marcos, A., & Veiga, O. L. (2010). Sedentary behavior, adiposity, and cardiovascular risk factors in adolescents. The AFINOS Study. *Revista Española de Cardiología*, 63 (3), 277-285.
- Martin-Moreno, J. M., & Gorgojo, L. (2007). Valoración de la ingesta dietética a nivel poblacional mediante cuestionarios individuales: Sombras y luces metodológicas. *Revista Española de Salud Pública*, 81, 507-518.
- Masana, L. (2012). Dogma nutricional bajo paradigma biomédico: Repercusiones en personas con enfermedades crónicas. *Alimentación, Salud y Cultura: Encuentros Interdisciplinarios*, 79-99.
- Mascie-Taylor, C. G. N., & Karim, E. (2003). The Burden of Chronic Disease. *Science*, 302 (5652), 1921-1922.
- Matthie, J. R. (2008). Bioimpedance measurements of human body composition: Critical analysis and outlook. *Expert Review of Medical Devices*, 5 (2), 239-261.
- Mayo, K. E., Miller, L. J., Bataille, D., Dalle, S., Göke, B., Thorens, B., & Drucker, D. J. (2003). International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacological Reviews*, 55 (1), 167-194.
- McCarthy, H. D., Cole, T. J., Fry, T., Jebb, S. A., & Prentice, A. M. (2006). Body fat reference curves for children. *International journal of obesity*, 30(4), 598-602.
- McCarthy, H. D., Jarrett, K. V., & Crawley, H. F. (2001). The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0–16.9 y. *European Journal of Clinical Nutrition*, 55 (10), 902-907.
- McCrorry, M. A., Fuss, P. J., McCallum, J. E., Yao, M., Vinken, A. G., Hays, N. P., & Roberts, S. B. (1999). Dietary variety within food groups: Association with energy intake and body fatness in men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69 (3), 440-447.
- McKenna, M., Taylor, W. R., Marks, J. S., & Koplan, J. P. (1998). Current issues and challenges in chronic disease control. *Chronic disease epidemiology and control*, 2, 1-26.
- McNamee, C. J., Reed, J. E., Howard, M. R., Lodge, A. P., & Moss, D. J. (2002).

- Promotion of neuronal cell adhesion by members of the IgLON family occurs in the absence of either support or modification of neurite outgrowth. *Journal of Neurochemistry*, 80 (6), 941-948.
- Mederic, M., Paoli, M., Zerpa, Y., Briceno, Y., Gómez-Pérez, R., Martínez, J. L., Camacho, N., Cichetti, R., Molina, Z., & Mora, Y. (2013). Valores de referencia de la circunferencia de la cintura e índice de la cintura/cadera en escolares y adolescentes de Mérida, Venezuela: Comparación con referencias internacionales. *Endocrinología y Nutrición*, 60 (5), 235-242.
- Medvedyuk, S., Ali, A., & Raphael, D. (2018). Ideology, obesity and the social determinants of health: A critical analysis of the obesity and health relationship. *Critical Public Health*, 28 (5), 573-585.
- Melgar-Quinonez, H., Zubieta, A. C., Valdez, E., Whitelaw, B., & Kaiser, L. (2005). Validación de un instrumento para vigilar la inseguridad alimentaria en la Sierra de Manantlán, Jalisco. *Salud Pública de México*, 47, 413-422.
- Mendonça, R. de D., Lopes, A. C. S., Pimenta, A. M., Gea, A., Martinez-Gonzalez, M. A., & Bes-Rastrollo, M. (2017). Ultra-processed food consumption and the incidence of hypertension in a Mediterranean cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project. *American Journal of Hypertension*, 30 (4), 358-366.
- Menecier, N., & Lomaglio, D. B. (2021). Hipertensión arterial, exceso de peso y obesidad abdominal, en mujeres adultas de la Puna de Catamarca, Argentina. *Revista argentina de antropología biológica*, 23 (2).
- Mesa, M. S., Marrodán, M. D., Moreno-Romero, S., Viera-Peixoto, A., García González, M., López Ejeda, N., Bejarano, I. F., Pacheco, J. L., López Parra, A. M., & Dipierri, J. E. (2012). Nutrición y globalización: Diversidad y calidad de la dieta en una población del Noroeste de Argentina (NOA). *Biodiversidad humana y evolución. Barcelona: Sociedad Española de Antropología Física y Universidad de Barcelona. p*, 109-111.
- Messer, E. (1989). Methods for studying determinants of food intake. *Food and Nutrition Bulletin*. 11, 1-33.
- Meyer, E. (2013). Prevalencia de sobrepeso y obesidad en escolares jujeños de diferente nivel altitudinal según las referencias IOTF, CDC y OMS. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 111 (6), 516-522.
- Michaelsen, K. F., & Jørgensen, M. H. (1995). *Dietary fat content and energy density during infancy and childhood: The effect on energy intake and growth*.
- Michałowska, J., Miller-Kasprzak, E., Seraszek-Jaros, A., Mostowska, A., & Bogdański, P. (2022). Association of GLP1R variants rs2268641 and

- rs6923761 with obesity and other metabolic parameters in a Polish cohort. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1000185.
- Mihalopoulos, N. L., Holubkov, R., Young, P., Dai, S., & Labarthe, D. R. (2010). Expected changes in clinical measures of adiposity during puberty. *Journal of Adolescent Health*, 47 (4), 360-366.
- Millen, B. E., Quatromoni, P. A., Pencina, M., Kimokoti, R., Nam, B.-H., Cobain, S., Kozak, W., Appugliese, D. P., Ordovas, J., & D'Agostino, R. B. (2005). Unique dietary patterns and chronic disease risk profiles of adult men: The Framingham nutrition studies. *Journal of the American Dietetic Association*, 105 (11), 1723-1734.
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. (2019). 2.º Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 2). Resumen ejecutivo.
- Miranda, J. J., Herrera, V. M., Chirinos, J. A., Gómez, L. F., Perel, P., Pichardo, R., González, A., Sánchez, J. R., Ferreccio, C., Aguilera, X., Silva, E., Oróstegui, M., Medina-Lezama, J., Pérez, C. M., Suárez, E., Ortiz, A. P., Rosero, L., Schapochnik, N., Ortiz, Z., ... Bautista, L. E. (2013). Major Cardiovascular Risk Factors in Latin America: A Comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *PLoS One*, 8(1), e54056.
- Misra, A., & Khurana, L. (2008). Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93 (11_supplement_1), s9-s30.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ*, 339.
- Molnár, D., & Schutz, Y. (1998). Fat oxidation in nonobese and obese adolescents: Effect of body composition and pubertal development. *The Journal of Pediatrics*, 132 (1), 98-104.
- Monasta, L., Lobstein, T., Cole, T. J., Vignierová, J., & Cattaneo, A. (2011). Defining overweight and obesity in pre-school children: IOTF reference or WHO standard? *Obesity Reviews*, 12 (4), 295-300.
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R., Moubarac, J.-C., Jaime, P., Martins, A. P., Canella, D., Louzada, M., & Parra, D. (2016). NOVA. The star shines bright. *World Nutrition*, 7 (1-3), 28-38.
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Moubarac, J.-C., Levy, R. B., Louzada, M. L. C., & Jaime, P. C. (2018). The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health*

Nutrition, 21 (1), 5-17.

- Monteiro, C. A., Moubarac, J. -C., Cannon, G., Ng, S. W., & Popkin, B. (2013). Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obesity Reviews*, 14 (S2), 21-28.
- Moreno, L. A., Mesana, M. I., González-Gross, M., Gil, C. M., Ortega, F. B., Fleta, J., Wärnberg, J., León, J. F., Marcos, A., & Bueno, M. (2007). Body fat distribution reference standards in Spanish adolescents: The AVENA Study. *International Journal of Obesity*, 31 (12), 1798-1805.
- Moreno-Romero, S., & Serrano, M. D. M. (2009). Evaluación nutricional de escolares Hausa de Batata (Sur de Níger). *Observatorio Medioambiental*, 12, 155-165.
- Morón, C. (1996). Evolución del consumo de alimentos en América Latina. *Revista de la Sociedad Argentina de Nutrición*, 85-94.
- Morton, G. J., & Schwartz, M. W. (2001). The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *International Journal of Obesity*, 25 (5), S56-S62.
- Mozaffarian, D., & Wu, J. H. Y. (2018). Flavonoids, dairy foods, and cardiovascular and metabolic health: a review of emerging biologic pathways. *Circulation Research*, 122 (2), 369-384.
- Mueller, A. S., Pearson, J., Muller, C., Frank, K., & Turner, A. (2010). Sizing up Peers: Adolescent Girls' Weight Control and Social Comparison in the School Context. *Journal of Health and Social Behavior*, 51 (1), 64-78.
- Mushtaq, M. U., Gull, S., Abdullah, H. M., Shahid, U., Shad, M. A., & Akram, J. (2011). Waist circumference, waist-hip ratio and waist-height ratio percentiles and central obesity among Pakistani children aged five to twelve years. *BMC Pediatrics*, 11 (1), 105.
- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., & Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409 (6817), 194-198.
- Narayan, K. V., Boyle, J. P., Thompson, T. J., Sorensen, S. W., & Williamson, D. F. (2003). Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *Jama*, 290 (14), 1884-1890.
- Nardocci, M., Leclerc, B.-S., Louzada, M.-L., Monteiro, C. A., Batal, M., & Moubarac, J.-C. (2019). Consumption of ultra-processed foods and obesity in Canada. *Canadian Journal of Public Health*, 110 (1), 4-14.
- Navazo, B., Dahinten, S. L., & Oyhenart, E. E. (2018). Malnutrición y pobreza estructural. Comparación de dos cohortes de escolares de Puerto Madryn, Argentina. *Revista de Salud Pública*, 20, 60-66.

- NCD Risk Factor Collaboration. (2017). 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. *The Lancet*, 390, 2627–2642.
- Neary, N. M., Goldstone, A. P., & Bloom, S. R. (2004). Appetite regulation: From the gut to the hypothalamus. *Clinical Endocrinology*, 60 (2), 153-160.
- Netter, F. H. (1997). Atlas of Human Anatomy. Rittenhouse Book Distributors.
- Nobre, L. N., & Monteiro, J. B. (2003). Dietetic determinants on food intake and effects in body weight regulation. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, 53 (3), 243-250.
- Nuttall, F. Q. (2015). Body mass index: Obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutrition today*, 50 (3), 117-128.
- Nyboer, J., Kreider, M. M., & Hannapel, L. (1950). Electrical Impedance Plethysmography: A Physical and Physiologic Approach to Peripheral Vascular Study. *Circulation*, 2(6), 811-821.
- Ogden, C. L., & Flegal, K. M. (2010). Changes in terminology for childhood overweight and obesity. *National Health Statistics Reports*. 25.
- Okorodudu, D. O., Jumean, M. F., Montori, V. M., Romero-Corral, A., Somers, V. K., Erwin, P. J., & Lopez-Jimenez, F. (2010). Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*, 34 (5), 791-799.
- Oliver, G., & Wardle, J. (1999). Perceived effects of stress on food choice. *Physiology & Behavior*, 66 (3), 511-515.
- Ollmann, M. M., Wilson, B. D., Yang, Y.-K., Kerns, J. A., Chen, Y., Gantz, I., & Barsh, G. S. (1997). Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science*, 278 (5335), 135-138.
- Olmedo, L., Fernando Javier, L., Dopazo, H., & Pellon-Maison, M. (2025). Protein and total sugars intake modulate the rs9939609 single nucleotide polymorphism effect at the fat mass and obesity-associated gene on body composition. *Clinical Nutrition ESPEN*.
- Olsen, A., Møller, P., & Hausner, H. (2013). Early Origins of Overeating: Early Habit Formation and Implications for Obesity in Later Life. *Current Obesity Reports*, 2 (2), 157-164.
- Olshansky, S. J., & Ault, A. B. (1986). The fourth stage of the epidemiologic transition: The age of delayed degenerative diseases. *The Milbank Quarterly*, 355-391.

- Olszewski, P. K., Fredriksson, R., Olszewska, A. M., Stephansson, O., Alsiö, J., Radomska, K. J., Levine, A. S., & Schiöth, H. B. (2009). Hypothalamic FTO is associated with the regulation of energy intake not feeding reward. *BMC Neuroscience*, 10 (1), 129.
- Ong, K. K., Ahmed, M. L., Emmett, P. M., Preece, M. A., & Dunger, D. B. (2000). Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: Prospective cohort study. *BMJ*, 320 (7240), 967-971.
- Oniszczenko, W., & Stanisławiak, E. (2019). Association between sex and body mass index as mediated by temperament in a nonclinical adult sample. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 24 (2), 291-298.
- Orden, A., Apezteguía, M., & Mayer, M. (2021). Aceleración y estabilización: Disparidad en la tendencia de obesidad en escolares de la provincia de La Pampa (Argentina) entre 1990 y 2016. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 23 (1), 7-8.
- Orden, A. B., Torres, M. F., Luis, M. A., Cesani, M. F., Quintero, F. A., & Oyhenart, E. E. (2005). Evaluación del estado nutricional en escolares de bajos recursos socioeconómicos en el contexto de la transición nutricional. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 103 (3), 205-211.
- Ortale, M. S., & Santos, J. A. (2019). Pobreza, seguridad alimentaria y políticas sociales en Argentina (2014-2018). *V Seminario Internacional Desigualdad y Movilidad Social en América Latina 6-8 de mayo 2019 Santiago de Chile, Chile*.
- Oyhenart, E. E., Dahinten, S. L., Alba, J., Alfaro Gómez, E. L., Bejarano, I., Cabrera, G., Cesani Rossi, M. F., Dipierri, J. E., Forte, L. M., Lomaglio, D. B., Luis, M. A., Luna, M. E., Marrodán, M. D., Moreno Romero, S., Orden, A. B., Quintero, F. A., Sicre, M. L., Torres, M. F., Verón, J. A., & Zavatti, J. R. (2008). Estado nutricional infante juvenil en seis provincias de Argentina: Variación regional. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 10 (1), 1-62.
- Oyhenart, E. E., Torres, M. F., Quintero, F. A., Luis, M. A., Cesani, M. F., Zucchi, M., & Orden, A. B. (2007). Estado nutricional y composición corporal de niños pobres residentes en barrios periféricos de La Plata, Argentina. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 22 (3), 194-201.
- Pacheco Agüero, R. E., Andrade, L. D., Dip, N. B., & Lomaglio, D. B. (2025). Nutritional Status and Somatotype of School-Aged Youth (5–17 Years) Residing at Moderate Altitude in the Ambato Department of Catamarca Province, Argentina. *American Journal of Human Biology*, 37 (4), e70035.

- Padula, G., & Salceda, S. A. (2013). Prevalencias de desnutrición global, desmedro, sobrepeso y obesidad: Su evolución en niños de Azampay (Catamarca, Argentina). *Runa*, 34 (2), 233-244.
- Palanivel, R., Fullerton, M. D., Galic, S., Honeyman, J., Hewitt, K. A., Jorgensen, S. B., & Steinberg, G. R. (2012). Reduced SOCS3 expression in adipose tissue protects female mice against obesity-induced insulin resistance. *Diabetologia*, 55 (11), 3083-3093.
- Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2015). The sexual dimorphism of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 402, 113-119.
- Panasiuk, T. V., & Izaak, S. I. (2000). Somatotype and the human body development during first childhood. *Morfologija (Saint Petersburg, Russia)*, 118 (5), 64-67.
- Pandit, R., Beerens, S., & Adan, R. A. H. (2017). Role of leptin in energy expenditure: The hypothalamic perspective. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 312 (6), R938-R947.
- Papadimitriou, A., Gousi, T., Giannouli, O., & Nicolaidou, P. (2006). The Growth of Children in Relation to the Timing of Obesity Development. *Obesity*, 14 (12), 2173-2176.
- Parascandola, M., & Weed, D. L. (2001). Causation in epidemiology. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 55 (12), 905-912.
- Parr, R. B. (1998). What works and what doesn't. *ACSM's Health & Fitness Journal*, 2 (2), 12-17.
- Patra, S. K. (2008). Dissecting lipid raft facilitated cell signaling pathways in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1785 (2), 182-206.
- Patrick, K., Norman, G. J., Calfas, K. J., Sallis, J. F., Zabinski, M. F., Rupp, J., & Cella, J. (2004). Diet, physical activity, and sedentary behaviors as risk factors for overweight in adolescence. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 158 (4), 385-390.
- Pediatrics, A. A. of. (2011). Policy statement—children, adolescents, obesity, and the media. *Pediatrics*, 128 (1), 201-208.
- Pedroso, J. A., Buonfiglio, D. C., Cardinali, L. I., Furigo, I. C., Ramos-Lobo, A. M., Tirapegui, J., Elias, C. F., & Donato Jr, J. (2014). Inactivation of SOCS3 in leptin receptor-expressing cells protects mice from diet-induced insulin resistance but does not prevent obesity. *Molecular Metabolism*, 3 (6), 608-618.

- Pei, Y.-F., Zhang, L., Liu, Y., Li, J., Shen, H., Liu, Y.-Z., Tian, Q., He, H., Wu, S., & Ran, S. (2014). Meta-analysis of genome-wide association data identifies novel susceptibility loci for obesity. *Human Molecular Genetics*, 23 (3), 820-830.
- Peña, M., & Bacalao, J. L. (2006). Obesidad en la Pobreza: Un problema emergente en las Américas. OPS/OMS. *Representación Jamaica. Instituto Superior de Ciencias Médicas. La Habana (Cuba)*.
- Perisse, J., Sizaret, F., & Francois, P. (1969). *The effect of income on the structure of the diet*. Nutrition Newsletter, 7 (3), 1-9.
- Pérusse, L., & Bouchard, C. (1999). Role of genetic factors in childhood obesity and in susceptibility to dietary variations. *Annals of Medicine*, 31 (sup1), 19-25.
- Phelps, N. H., Singleton, R. K., Zhou, B., Heap, R. A., Mishra, A., Bennett, J. E., Paciorek, C. J., Lhoste, V. P., Carrillo-Larco, R. M., & Stevens, G. A. (2024). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: A pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, 403 (10431), 1027-1050.
- Pinto, S., Roseberry, A. G., Liu, H., Diano, S., Shanabrough, M., Cai, X., Friedman, J. M., & Horvath, T. L. (2004). Rapid Rewiring of Arcuate Nucleus Feeding Circuits by Leptin. *Science*, 304 (5667), 110-115.
- Ponce, X., Ramirez, E., & Delisle, H. (2006). A more diversified diet among Mexican men may also be more atherogenic. *The Journal of Nutrition*, 136 (11), 2921-2927.
- Pont, S. J., Puhl, R., Cook, S. R., & Slusser, W. (2017). Stigma experienced by children and adolescents with obesity. *Pediatrics*, 140 (6).
- Popkin, B. M. (1994). The nutrition transition in low-income countries: An emerging crisis. *Nutrition Reviews*, 52 (9), 285-298.
- Popkin, B. M. (2001). The nutrition transition and obesity in the developing world. *The Journal of Nutrition*, 131 (3), 871S-873S.
- Popkin, B. M. (2002). The shift in stages of the nutrition transition in the developing world differs from past experiences! *Public Health Nutrition*, 5 (1A), 205-214.
- Popkin, B. M. (2006). Global nutrition dynamics: The world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84 (2), 289-298.
- Popkin, B. M., Corvalan, C., & Grummer-Strawn, L. M. (2020). Dynamics of the

- double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *The Lancet*, 395 (10217), 65-74.
- Poppitt, S. D., & Prentice, A. M. (1996). Energy density and its role in the control of food intake: Evidence from metabolic and community studies. *Appetite*, 26 (2), 153-174.
- Portela de Santana, M., da Costa Ribeiro Junior, H., Mora Giral, M., & Raich, R. (2012). La epidemiología y los factores de riesgo de los trastornos alimentarios en la adolescencia: Una revisión. *Nutrición Hospitalaria*, 27 (2), 391-401.
- Poveda, A., Ibáñez, M. E., & Rebato, E. (2014). Common variants in BDNF, FAIM2, FTO, MC4R, NEGR1, and SH2B1 show association with obesity-related variables in Spanish population. *American Journal of Human Biology*, 26 (5), 660-669.
- Prentice, A. M. (2001). Fires of life: The struggles of an ancient metabolism in a modern world. *Nutrition Bulletin*, 26 (1).
- Prentice, A. M. (2018). The double burden of malnutrition in countries passing through the economic transition. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72 (Suppl. 3), 47-54.
- Prentice, A. M., & Poppitt, S. D. (1996). Importance of energy density and macronutrients in the regulation of energy intake. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. Suppl 2, S18-23.
- Pritchard, L. E., & White, A. (2007). Neuropeptide processing and its impact on melanocortin pathways. *Endocrinology*, 148 (9), 4201-4207.
- Proença, A. C., Abreu, G. M., Zembruiski, V. M., Junior, M. C., Carneiro, J. R. I., Neto, J. F. N., Cabello, G. M. K., & Cabello, P. H. (2019). The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 12, 667-684.
- Pudrovska, T., Reither, E. N., Logan, E. S., & Sherman-Wilkins, K. J. (2014). Gender and Reinforcing Associations between Socioeconomic Disadvantage and Body Mass over the Life Course. *Journal of Health and Social Behavior*, 55 (3), 283-301.
- Puhl, R., & Brownell, K. D. (2013). Bias, discrimination and obesity. *Health and Human Rights in a Changing World*, 581-606.
- Puhl, R. M., & Heuer, C. A. (2009). The stigma of obesity: A review and update. *Obesity*, 17 (5), 941.
- Puhl, R. M., & Heuer, C. A. (2010). Obesity Stigma: Important Considerations for

- Public Health. *American Journal of Public Health*, 100 (6), 1019-1028.
- Puhl, R. M., & Latner, J. D. (2007). Stigma, obesity, and the health of the nation's children. *Psychological Bulletin*, 133 (4), 557.
- Pulgarón, E. R. (2013). Childhood obesity: A review of increased risk for physical and psychological comorbidities. *Clinical Therapeutics*, 35 (1), A18-A32.
- Qi, L., Kang, K., Zhang, C., van Dam, R. M., Kraft, P., Hunter, D., Lee, C.-H., & Hu, F. B. (2008). Fat mass-and obesity-associated (FTO) gene variant is associated with obesity: longitudinal analyses in two cohort studies and functional test. *Diabetes*, 57 (11), 3145-3151.
- R Core Team. (2013). R: A language and environment for statistical computing.
- Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., & Newsholme, E. A. (1963). The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *The Lancet*, 281 (7285), 785-789.
- Rankin, J., Matthews, L., Cobley, S., Han, A., Sanders, R., Wiltshire, H. D., & Baker, J. S. (2016). Psychological consequences of childhood obesity: Psychiatric comorbidity and prevention. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 7, 125-146.
- Raychaudhuri, M., & Sanyal, D. (2012). Childhood obesity: Determinants, evaluation, and prevention. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 16 (Suppl 2), S192-S194.
- Rendo, T., Moleres, A., & Marti del Moral, A. (2009). Effects of the FTO Gene on Lifestyle Intervention Studies in Children. *Obesity Facts*, 2 (6), 393-399.
- Rennie, K. L., Johnson, L., & Jebb, S. A. (2005). Behavioural determinants of obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 19 (3), 343-358.
- Renström, F., Payne, F., Nordström, A., Brito, E. C., Rolandsson, O., Hallmans, G., Barroso, I., Nordström, P., Franks, P. W., & Consortium, G. (2009). Replication and extension of genome-wide association study results for obesity in 4923 adults from northern Sweden. *Human Molecular Genetics*, 18 (8), 1489-1496.
- Rigby, R. A., Stasinopoulos, M. D., Heller, G. Z., & De Bastiani, F. (2019). *Distributions for modeling location, scale, and shape: Using GAMLSS in R*. Chapman and Hall/CRC.
- Rodrigo, C. P., Aranceta, J., Salvador, G., & Varela-Moreiras, G. (2015). Métodos de Frecuencia de consumo alimentario. *Revista Española de Nutrición Comunitaria*, 21, 45-52.
- Rohde, K., Keller, M., Klös, M., Schleinitz, D., Dietrich, A., Schön, M. R., Gärtner,

- D., Lohmann, T., Dreßler, M., Stumvoll, M., Kovacs, P., Blüher, M., & Böttcher, Y. (2014). Adipose tissue depot specific promoter methylation of TMEM18. *Journal of Molecular Medicine*, 92 (8), 881-888.
- Rolland-Cachera, M. F., Bellisle, F., Deheeger, M., Pequignot, F., & Sempe, M. (1990). Influence of body fat distribution during childhood on body fat distribution in adulthood: A two-decade follow-up study. *International Journal of Obesity*, 14 (6), 473-481.
- Romaguera, D., Samman, N., Farfán, N., Lobo, M., Pons, A., & Tur, J. A. (2008). Nutritional status of the Andean population of Puna and Quebrada de Humahuaca, Jujuy, Argentina. *Public Health Nutrition*, 11 (6), 606-615.
- Román, E. M., Aballay, L. R., Dipierri, J. E., & Alfaro, E. L. (2022). Correlación y concordancia entre índice de masa corporal y grasa corporal en adolescentes residentes a distintos niveles altitudinales. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 24 (1).
- Romero, S. M., Lomaglio, D. B., Colome, J. J., Alba, J. A., Lejtman, N., Dipierri, J. E., & Marrodan, M. D. (2005). Condición nutricional en la puna argentina/Nutritional condition in the argentinian puna. *Observatorio Medioambiental*, 8, 111.
- Romo, M. (2001). El Problema de la Obesidad en Chile.?` Globalización de las Pautas Culturales de Alimentación? IV Congreso Chileno de Antropología.
- Rosales, Y. (2012). Antropometría en el diagnóstico de pacientes obesos: Una revisión. *Nutrición Hospitalaria*, 27 (6), 1803-1809.
- Ross, R., Aru, J., Freeman, J., Hudson, R., & Janssen, I. (2002). Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 282 (3), E657-E663.
- RStudio Team. (2021). RStudio: Integrated development for R. RStudio, PBC, Boston, MA. 2020.
- Ruel, M. T. (2003). Operationalizing dietary diversity: A review of measurement issues and research priorities. *The Journal of Nutrition*, 133 (11), 3911S-3926S.
- Rutzstein, G. (2009). Teoría y terapia cognitivo-conductual de los trastornos alimentarios. *Revista Diagnósis*, 6, 11-26.
- Sabageh, A. O., & Ojofeitimi, E. O. (2013). Prevalence of obesity among adolescents in Ile-Ife, Osun state, Nigeria using body mass index and waist hip ratio: A comparative study. *Nigerian Medical Journal*, 54 (3).
- Sabaté, J. (1993). Estimación de la ingesta dietética: Métodos y desafíos. *Medicina Clínica (Barc)*, 100 (15), 591-596.

- Salazar-Burgos, R. J., & Oyhenart, E. E. (2021). Estado nutricional y condiciones de vida de escolares rurales de Tucumán, Argentina: Un estudio observacional transversal. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 25 (1), 111-120.
- Saldaña García, C., & Tomás Arbona, I. (1999). Importancia de la alimentación en la obesidad. *Anuario de Psicología*, 30 (2), 117-130.
- Saldívar-Cerón, H. I., Vázquez-Martínez, A. L., & Barrón-Torres, M. T. (2016). Precisión diagnóstica de indicadores antropométricos: Perímetro de cintura, índice cintura-talla e índice cintura-cadera para la identificación de sobrepeso y obesidad infantil. *Acta Pediátrica de México*, 37 (2), 79-87.
- Samuel, V. T., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2010). Lipid-induced insulin resistance: Unravelling the mechanism. *The Lancet*, 375 (9733), 2267-2277.
- Sánchez, F. H. C., & Cárdenas, E. F. A. (2023). El recordatorio de 24 horas: Un recurso valioso en la práctica clínica y epidemiológica. *REDCieN*, 10, 39-43.
- Sandoval-Insausti, H., Jiménez-Onsurbe, M., Donat-Vargas, C., Rey-García, J., Banegas, J. R., Rodríguez-Artalejo, F., & Guallar-Castillón, P. (2020). Ultra-processed food consumption is associated with abdominal obesity: A prospective cohort study in older adults. *Nutrients*, 12 (8), 2368.
- Santos, J. L. (2009). Leptin-melanocortin system, body weight regulation and obesity. *Revista Médica De Chile*, 137 (9), 1225-1234.
- Santos M, J. L. (2009). Sistema leptina-melanocortinas en la regulación de la ingesta y el peso corporal. *Revista médica de Chile*, 137 (9).
- Saracci, R. (1997). The World Health Organisation needs to reconsider its definition of health. *BMJ*, 314 (7091), 1409.
- Scheinkman, L. (2022). Entre el deseo y la felicidad: Prácticas de consumo de golosinas, sociabilidad infantil y jerarquías sociales (Argentina, 1898-1941). *Revista Tempo e Argumento*, 14 (36), 1-42.
- Scherer, T., O'Hare, J., Diggs-Andrews, K., Schweiger, M., Cheng, B., Lindtner, C., Zielinski, E., Vempati, P., Su, K., & Dighe, S. (2011). Brain insulin controls adipose tissue lipolysis and lipogenesis. *Cell Metabolism*, 13 (2), 183-194.
- Schramme, T. (2023). Health as complete Well-being: The WHO Definition and beyond. *Public Health Ethics*, 16 (3), 210-218.
- Schuster, C. J., & Schuster, H. P. (1984). Application of impedance cardiography in critical care medicine. *Resuscitation*, 11 (3-4), 255-274.
- Schutz, Y., Kyle, U. U. G., & Pichard, C. (2002). Fat-free mass index and fat mass

- index percentiles in Caucasians aged 18–98 y. *International Journal of Obesity*, 26 (7), 953-960.
- Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte Jr, D., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404 (6778), 661-671.
- Schwimmer, J. B., Burwinkle, T. M., & Varni, J. W. (2003). Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *Jama*, 289 (14), 1813-1819.
- Scollan, N. D., Price, E. M., Morgan, S. A., Huws, S. A., & Shingfield, K. J. (2017). Can we improve the nutritional quality of meat? *Proceedings of the Nutrition Society*, 76 (4), 603-618.
- Seeley, R. J., Drazen, D. L., & Clegg, D. J. (2004). The critical role of the melanocortin system in the control of energy balance. *Annual Review of Nutrition*, 24 (1), 133-149.
- Segal, L. M., & Gadola, E. A. (2008). Generation O: Addressing Childhood Overweight before It's Too Late. *The Annals of the American Academy of Political and Social Science*, 615 (1), 195-213.
- Selinger, A. (1977). *The body as a three-component system*. University of Illinois at Urbana-Champaign.
- Sharkey, J. R., Nalty, C., Johnson, C. M., & Dean, W. R. (2012). Children's very low food security is associated with increased dietary intakes in energy, fat, and added sugar among Mexican-origin children (6-11 y) in Texas border Colonias. *BMC Pediatrics*, 12 (1), 16.
- Shetty, P. (2013). Nutrition Transition and Its Health Outcomes. *The Indian Journal of Pediatrics*, 80 (S1), 21-27.
- Shields, M., Tremblay, M. S., Gorber, S. C., & Janssen, I. (2012). Abdominal obesity and cardiovascular disease risk factors within body mass index categories. *Health Reports*, 23 (2).
- Shimizu, H., Oh, S., Okada, S., & Mori, M. (2007). Leptin resistance and obesity. *Endocrine Journal*, 54 (1), 17-26.
- Shutter, J. R., Graham, M., Kinsey, A. C., Scully, S., Lüthy, R., & Stark, K. L. (1997). Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes & development*, 11 (5), 593-602.
- Silva, P., & Durán, S. (2014). Bebidas azucaradas, más que un simple refresco. *Revista Chilena de Nutrición*, 41 (1), 90-97.
- Silventoinen, K., Pietiläinen, K. H., Tynelius, P., Sørensen, T. I., Kaprio, J., &

- Rasmussen, F. (2007). Genetic and environmental factors in relative weight from birth to age 18: The Swedish young male twins study. *International Journal of Obesity*, 31 (4), 615-621.
- Silventoinen, K., Rokholm, B., Kaprio, J., & Sørensen, T. I. (2010). The genetic and environmental influences on childhood obesity: A systematic review of twin and adoption studies. *International Journal of Obesity*, 34 (1), 29-40.
- Silvestrini, B., & Silvestrini, M. (2024). Physiopathology and Treatment of Obesity and Overweight: A Proposal for a New Anorectic. *Journal of Obesity*, 2024, 1-6.
- Siri, W. E. (1956). In advances in biological and medical physics. *London and New York, Academic press Inc.*, 4, 239-280.
- Siri, W. E. (1961). Body Composition from Fluid Spaces and Density: Analysis of Methods Washington. DC: *National Academy of Sciences*.
- Smith, P. M., & Ferguson, A. V. (2008). Neurophysiology of hunger and satiety. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14 (2), 96-104.
- Sociedad Argentina de Pediatría. (2013). Guía para la evaluación del crecimiento físico. *Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría*.
- Solari, S., & Baker, R. J. (2007). Mammal species of the world: A taxonomic and geographic reference. *Journal of Mammalogy*, 88 (3), 824-830.
- Sparrenberger, K., Friedrich, R. R., Schiffner, M. D., Schuch, I., & Wagner, M. B. (2015). Ultra-processed food consumption in children from a Basic Health Unit. *Jornal de Pediatria*, 91, 535-542.
- Speliotes, E. K., Willer, C. J., Berndt, S. I., Monda, K. L., Thorleifsson, G., Jackson, A. U., Allen, H. L., Lindgren, C. M., Luan, J., & Mägi, R. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*, 42 (11), 937-948.
- Sternson, S. M., Shepherd, G. M., & Friedman, J. M. (2005). Topographic mapping of VMH arcuate nucleus microcircuits and their reorganization by fasting. *Nature Neuroscience*, 8 (10), 1356-1363.
- Stevens, J., Ou, F. S., Cai, J., Heymsfield, S. B., & Truesdale, K. P. (2016). Prediction of percent body fat measurements in Americans 8 years and older. *International journal of obesity*, 40 (4), 587-594.
- Stubbs, R. J., Harbron, C. G., Murgatroyd, P. R., & Prentice, A. M. (1995). Covert manipulation of dietary fat and energy density: Effect on substrate flux and food intake in men eating ad libitum. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62 (2), 316-329.
- Stubbs, R. J., Ritz, P., Coward, W. A., & Prentice, A. M. (1995). Covert

- manipulation of the ratio of dietary fat to carbohydrate and energy density: Effect on food intake and energy balance in free-living men eating ad libitum. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62 (2), 330-337.
- Sturm, R. (2004). Childhood obesity—what we can learn from existing data on societal trends, part 1. *Preventing Chronic Disease*, 2 (1), A12.
- Su, Z., Alhadeff, A. L., & Betley, J. N. (2017). Nutritive, post-ingestive signals are the primary regulators of AgRP neuron activity. *Cell Reports*, 21 (10), 2724-2736.
- Sudriá, M., Emilce, M., Andreatta, D., Marta, M., Defagó, D., & Daniela, M. (2020). Los efectos de la cuarentena por coronavirus (COVID-19) en los hábitos alimentarios en Argentina. *Diaeta*, 38 (171), 10-19.
- Sun, G., French, C. R., Martin, G. R., Youngusband, B., Green, R. C., Xie, Y., Mathews, M., Barron, J. R., Fitzpatrick, D. G., & Gulliver, W. (2005). Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81 (1), 74-78.
- Swinburn, B. A., Kraak, V. I., Allender, S., Atkins, V. J., Baker, P. I., Bogard, J. R., Brinsden, H., Calvillo, A., De Schutter, O., & Devarajan, R. (2019). The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: The Lancet Commission report. *The Lancet*, 393 (10173), 791-846.
- Swindale, A., & Bilinsky, P. (2006). Puntaje de Diversidad Dietética en el Hogar (HDDS) para la medición del acceso a los alimentos en el hogar: guía de indicadores. *Washington, DC: Proyecto de Asistencia Técnica sobre Alimentos y Nutrición, Academia para el Desarrollo Educativo*, 1-10.
- Szwarc, S. (2003). Putting Facts over Fears: Examining Childhood Anti-Obesity Initiatives. *International Quarterly of Community Health Education*, 23 (2), 97-116.
- Tambovtseva, R. V., & Zhukova, S. G. (2005). Age-related changes of somatotype and body mass components in girls. *Morfologiya (Saint Petersburg, Russia)*, 127 (1), 48-51.
- Tapia Ceballos, L. (2007). Síndrome metabólico en la infancia. *Anales de Pediatría*, 66 (2), 159-166.
- Tempestti, C., Gotthelf, S., & Alfaro, S. (2015). Estilos de vida y estado nutricional en adultos de la provincia de salta lifestyles and nutritional status in adults of salta. *Actualización en Nutrición*, 16 (4), 137-142.

- Terwilliger, J. D., & Ott, J. (1992). A haplotype-based haplotype relative risk approach to detecting allelic associations. *Human Heredity*, 42 (6), 337-346.
- Thibault, R., Genton, L., & Pichard, C. (2012). Body composition: why, when and for who? *Clinical Nutrition*, 31 (4), 435-447.
- Thompson, F. E. S. (2008). AF Dietary assessment methodology. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease*. 2, 3–39.
- Thompson, N., Mansfield, B., Stringer, M., Stewart, B., Potter, J., & Fernengel, K. (2016). An evidence-based resource for the management of comorbidities associated with childhood overweight and obesity. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 28 (10), 559-570.
- Thorleifsson, G., Walters, G. B., Gudbjartsson, D. F., Steinthorsdottir, V., Sulem, P., Helgadóttir, A., Styrkarsdóttir, U., Gretarsdóttir, S., Thorlacius, S., & Jonsdóttir, I. (2009). Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature Genetics*, 41 (1), 18-24.
- Tiljak, M. K. (2017). The 90th anniversary of Andrija Štampar School of Public Health. *Croatian Medical Journal*, 58 (5), 330.
- Torresani, M. E., Raspini, M., Acosta Sero, O., Giusti, L., García, C., Español, S., Brachi, P., De Dona, A., Salaberri, D., & Rodríguez, L. (2007). Consumo en cadenas de comidas rápidas y kioscos: Preferencias de escolares y adolescentes de nueve colegios privados de Capital Federal y Gran Buenos Aires. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 105 (2), 109-114.
- Treviño, R. P., Marshall Jr, R. M., Hale, D. E., Rodriguez, R., Baker, G., & Gomez, J. (1999). Diabetes risk factors in low-income Mexican- American children. *Diabetes Care*, 22 (2), 202-207.
- Tschöp, M., Smiley, D. L., & Heiman, M. L. (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407 (6806), 908-913.
- Tsitsika, A. K., Andrie, E. K., Psaltopoulou, T., Tzavara, C. K., Sergentanis, T. N., Ntanasis-Stathopoulos, I., Bacopoulou, F., Richardson, C., Chrousos, G. P., & Tsolia, M. (2016). Association between problematic internet use, socio-demographic variables and obesity among European adolescents. *The European Journal of Public Health*, 26 (4), 617-622.
- Tucker, K. L., & Buranapin, S. (2001). Nutrition and aging in developing countries. *The Journal of Nutrition*, 131 (9), 2417S-2423S.
- Turton, M. D., O'shea, D., Gunn, I., Beak, S. A., Edwards, C. M. B., Meeran, K., Choi, S. J., Taylor, G. M., Heath, M. M., & Lambert, P. D. (1996). A role

- for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*, 379 (6560), 69-72.
- Uauy, R., Albala, C., & Kain, J. (2001). Obesity trends in Latin America: transiting from under-to overweight. *The Journal of Nutrition*, 131 (3), 893S-899S.
- Utter, A. C., Nieman, D. C., Ward, A. N., & Butterworth, D. E. (1999). Use of the leg-to-leg bioelectrical impedance method in assessing body-composition change in obese women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69 (4), 603-607.
- Vaisse, C., Clement, K., Durand, E., Hercberg, S., Guy-Grand, B., & Froguel, P. (2000). Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *Journal of Clinical Investigation*, 106 (2), 253-262.
- Valassi, E., Scacchi, M., & Cavagnini, F. (2008). Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, 18 (2), 158-168.
- Van Cauter, E., Holmbäck, U., Knutson, K., Leproult, R., Miller, A., Nedeltcheva, A., Pannain, S., Penev, P., Tasali, E., & Spiegel, K. (2007). Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Hormone Research*, 67 (Suppl. 1), 2-9.
- van den Top, M., Lee, K., Whyment, A. D., Blanks, A. M., & Spanswick, D. (2004). Orexin-sensitive NPY/AgRP pacemaker neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *Nature Neuroscience*, 7 (5), 493-494.
- Van Druten, V. P., Bartels, E. A., Van De Mheen, D., De Vries, E., Kerckhoffs, A. P. M., & Nahar-van Venrooij, L. M. W. (2022). Concepts of health in different contexts: A scoping review. *BMC Health Services Research*, 22 (1), 389.
- Van Rossum, C. T. M., Pijl, H., Adan, R. A. H., Hoebee, B., & Seidell, J. C. (2006). Polymorphisms in the NPY and AGRP genes and body fatness in Dutch adults. *International Journal of Obesity*, 30 (10), 1522-1528.
- van't Riet, J., Sijtsema, S. J., Dagevos, H., & De Bruijn, G.-J. (2011). The importance of habits in eating behaviour. An overview and recommendations for future research. *Appetite*, 57 (3), 585-596.
- Verdich, C., Flint, A., Gutzwiller, J.-P., Naslund, E., Beglinger, C., Hellstrom, P. M., Long, S. J., Morgan, L. M., Holst, J. J., & Astrup, A. (2001). A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86 (9), 4382-4389.
- Vetter, M. L., Faulconbridge, L. F., Webb, V. L., & Wadden, T. A. (2010).

- Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 6 (10), 578-588.
- Vilca, N. G., Andrade, L. D., Figueroa, M. I., Gómez, E. L. A., Pierri, J. E. D., & Serrano, M. D. M. (2022). Somatotipo y fracaso antropométrico en niños participantes en clubs de fútbol de Palpalá (Jujuy, Argentina). *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, 42(3), Article 3.
- Vilca, N. G., & Bejarano, I. F. (2020). Evaluación del estado nutricional de la población infantil jujeña (0 a 5 años) a través del Índice Compuesto de Fracaso Antropométrico. *Difusiones*. 19. 29-45.
- Villarejo, C., Fernández-Aranda, F., Jiménez-Murcia, S., Peñas-Lledó, E., Granero, R., Penelo, E., Tinahones, F. J., Sancho, C., Vilarrasa, N., Montserrat-Gil de Bernabé, M., Casanueva, F. F., Fernández-Real, J. M., Frühbeck, G., De la Torre, R., Treasure, J., Botella, C., & Menchón, J. M. (2012). Lifetime obesity in patients with eating disorders: Increasing prevalence, clinical and personality correlates. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 20 (3), 250-254.
- Vink, T., Hinney, A., Van Elburg, A. A., Van Goozen, S. H. M., Sandkuijl, L. A., Sinke, R. J., Herpertz-Dahlmann, B. M., Hebebrand, J., Remschmidt, H., & Van Engeland, H. (2001). Association between an agouti-related protein gene polymorphism and anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, 6 (3), 325-328.
- Viola, A., & Gupta, N. (2007). Tether and trap: Regulation of membrane-raft dynamics by actin-binding proteins. *Nature Reviews Immunology*, 7 (11), 889-896.
- Vizmanos, B., Hunot, C., & Capdevila, F. (2006). Alimentación y obesidad. *Investigación en Salud*, 8 (2), 79-85.
- Vong, L., Ye, C., Yang, Z., Choi, B., Chua, S., & Lowell, B. B. (2011). Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. *Neuron*, 71 (1), 142-154.
- Wåhlén, K., Sjölin, E., & Hoffstedt, J. (2008). The common rs9939609 gene variant of the fat mass- and obesity-associated gene FTO is related to fat cell lipolysis. *Journal of Lipid Research*, 49 (3), 607-611.
- Wang, J., Mei, H., Chen, W., Jiang, Y., Sun, W., Li, F., Fu, Q., & Jiang, F. (2012). Study of eight GWAS-identified common variants for association with obesity-related indices in Chinese children at puberty. *International Journal of Obesity*, 36 (4), 542-547.
- Wang, Y., & Chen, H.-J. (2012). Use of Percentiles and Z-Scores in

- Anthropometry. En V. R. Preedy (Ed.), *Handbook of Anthropometry*. Springer New York. 29-48.
- Wang, Y., & Lobstein, T. I. M. (2006). Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International Journal of Pediatric Obesity*, 1 (1), Article 1.
- Warshaw, G. (2006). Introduction: Advances and challenges in care of older people with chronic illness. *Generations*, 30 (3), 5-10.
- Watson, P. E., Watson, I. D., & Batt, R. D. (1979). Obesity indices. *American Journal of Clinical Nutrition*. 32 (4), 736-7.
- Weinberg, C. R. (1999). Allowing for missing parents in genetic studies of case-parent triads. *The American Journal of Human Genetics*, 64 (4), 1186-1193.
- Weir, C. B., & Jan, A. (2019). *BMI classification percentile and cut off points*.
- Wells, J. C. (2001). A critique of the expression of paediatric body composition data. *Archives of Disease in Childhood*, 85 (1), 67-72.
- Wells, J. C. (2007). Sexual dimorphism of body composition. *Best practice & research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21 (3), 415-430.
- Wells, J. C., Sawaya, A. L., Wibaek, R., Mwangome, M., Poullas, M. S., Yajnik, C. S., & Demaio, A. (2020). The double burden of malnutrition: Aetiological pathways and consequences for health. *The Lancet*, 395 (10217), 75-88.
- Wells, T. T., & Cruess, D. G. (2006). Effects of partial sleep deprivation on food consumption and food choice. *Psychology & Health*, 21 (1), 79-86.
- Whitaker, R. C., Wright, J. A., Pepe, M. S., Seidel, K. D., & Dietz, W. H. (1997). Predicting Obesity in Young Adulthood from Childhood and Parental Obesity. *New England Journal of Medicine*, 337 (13), 869-873.
- WHO. (1995). *Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee*. World Health Organization.
- WHO. (2000). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. *World Health Organization technical report series*, 894, 1-253.
- WHO (2004). *Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas* (Vol. 916). World Health Organization.
- WHO. (2006). *WHO child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development*. World Health Organization.
- WHO. (2008). *Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health: Commission on Social Determinants of Health final report*.
- WHO (2011). Noncommunicable diseases. En *Noncommunicable diseases*.
- WHO. (2017a). *The double burden of malnutrition. Policy brief*. World Health

- Organization Geneva.
- WHO. (2017b). *World Health Organization-Obesity and Overweight*. WHO Geneva, Switzerland.
- WHO. (2019). *The state of food security and nutrition in the world 2019: Safeguarding against economic slowdowns and downturns* (Vol. 2019). Food & Agriculture Org.
- WHO. (2020). *Noncommunicable diseases: Childhood overweight and obesity*. Noncommunicable Diseases: Childhood Overweight and Obesity.
- WHO. (2024). *Obesity and overweight*. World Health Organization.
- WHO-MGRS. (2006). Enrolment and baseline characteristics in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatrica*, 95(S450), 7-15.
- Willett, W. (1998). Reproducibility and validity of food-frequency questionnaires. *Nutritional epidemiology*.
- Willett, W. (2012). *Nutritional epidemiology*. Oxford University Press.
- Wittekind, D. A., Scholz, M., Kratzsch, J., Löffler, M., Horn, K., Kirsten, H., Witte, V., Villringer, A., & Kluge, M. (2021). Genome-wide association and transcriptome analysis suggests total serum ghrelin to be linked with GFRAL. *European Journal of Endocrinology*, 184 (6), 847-856.
- Woods, S. C., Seeley, R. J., Porte, D., & Schwartz, M. W. (1998). Signals That Regulate Food Intake and Energy Homeostasis. *Science*, 280 (5368), 1378-1383.
- Wright, C., Booth, I. W., Buckler, J. M. H., Cameron, N., Cole, T. J., Healy, M. J. R., Hulse, J. A., Preece, M. A., Reilly, J. J., & Williams, A. F. (2002). Growth reference charts for use in the United Kingdom. *Archives of Disease in childhood*, 86 (1), 11-14.
- Wu, L., Ma, F., Zhao, X., Zhang, M.-X., Wu, J., & Mi, J. (2019). GNPDA2 gene affects adipogenesis and alters the transcriptome profile of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *International Journal of Endocrinology*, 2019, 1-10.
- Wunderlich, C. M., Hövelmeyer, N., & Wunderlich, F. T. (2013). Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity. *JAK-STAT*, 2(2), e23878.
- Yeo, G. S. H. (2012). FTO and Obesity: A Problem for a Billion People: Neuroendocrinology Briefing 40. *Journal of Neuroendocrinology*, 24 (2), 393-394.
- Yeo, G. S. H., & O'Rahilly, S. (2012). Uncovering the biology of FTO. *Molecular Metabolism*, 1 (1), 32-36.
- Yin, Y., Liu, W., & Dai, Y. (2015). SOCS3 and its role in associated diseases. *Human*

- immunology*, 76 (10), 775-780.
- Zampieri, T. T., da Silva, T. E. O., de Paula Romeu, D., da Silva Torrão, A., & Donato Jr, J. (2016). SOCS3 expression within leptin receptor-expressing cells regulates food intake and leptin sensitivity but does not affect weight gain in pregnant mice consuming a high-fat diet. *Physiology & Behavior*, 157, 109-115.
- Zapata, M. E., Rovirosa, A., & Carmuega, E. (2016). Cambios en el patrón de consumo de alimentos y bebidas en Argentina, 1996-2013. *Salud colectiva*, 12, 473-486.
- Zdrojowy-Welna, A., Tupikowska, M., Kolackov, K., & Bednarek-Tupikowska, G. (2014). The role of fat mass and obesity-associated gene (FTO) in obesity – An overview. *Endokrynologia Polska*, 65 (3), 224-231.
- Zhang, X., Che, F., Berezniuk, I., Sonmez, K., Toll, L., & Fricker, L. D. (2008). Peptidomics of *Cpe^{fat/fat}* mouse brain regions: Implications for neuropeptide processing. *Journal of Neurochemistry*, 107(6), 1596-1613.
- Zhang, X., Ha, S., Lau, H. C.-H., & Yu, J. (2023). Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. *Seminars in Cancer Biology*, 92, 16-27.
- Zhao, J., Bradfield, J. P., Li, M., Wang, K., Zhang, H., Kim, C. E., Annaiah, K., Glessner, J. T., Thomas, K., Garris, M., Frackelton, E. C., Otieno, F. G., Shaner, J. L., Smith, R. M., Chiavacci, R. M., Berkowitz, R. I., Hakonarson, H., & Grant, S. F. A. (2009). The Role of Obesity-associated Loci Identified in Genome-wide Association Studies in the Determination of Pediatric BMI. *Obesity*, 17 (12), 2254-2257.
- Zhao, J., Bradfield, J. P., Zhang, H., Sleiman, P. M., Kim, C. E., Glessner, J. T., Deliard, S., Thomas, K. A., Frackelton, E. C., Li, M., Chiavacci, R. M., Berkowitz, R. I., Hakonarson, H., & Grant, S. F. A. (2011). Role of BMI-Associated Loci Identified in GWAS Meta-Analyses in the Context of Common Childhood Obesity in European Americans. *Obesity*, 19 (12), 2436-2439.
- Zhou, Y., & Rui, L. (2013). Leptin signaling and leptin resistance. *Frontiers of Medicine*, 7 (2), 207-222.
- Zonta, M. L., Garraza, M., Castro, L. E., Navone, G. T., & Oyhenart, E. E. (2011). Pobreza, estado nutricional y enteropositis infantil: Un estudio transversal en Aristóbulo del Valle, Misiones, Argentina. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria*, 31 (2), 48-57.

ANEXOS

Anexo 1. Dictamen de aprobación del Comité Provincial de Ética.



SECRETARIA DE COORDINACION GENERAL DEL SISTEMA DE SALUD
Dirección Provincial de Capital Humano
Comité Provincial de Ética de la Investigación de la Provincia de Jujuy

Ref. "Abordaje multidisciplinario de la obesidad en Jujuy: desde los genes al escaneo corporal 3D."

San Salvador de Jujuy, 19 de Agosto de 2020.-

Vienen a consideración de este Comité Provincial de Ética de la Investigación de la Provincia de Jujuy (CEIS), las presentes actuaciones por la que tramita la solicitud de intervención de competencia, efectuada por la **Dra. Emma Alfaro Gómez**.

A fines de dar cumplimiento con lo dispuesto por Resolución 1480/11, "Guía para Investigaciones con Seres Humanos" a la que la Provincia de Jujuy adhiere según Resoluciones N° 1039-S-13 y N° 3-DGIS-12, el CEIS realiza el análisis y evaluación de los criterios metodológicos y éticos del Protocolo de Investigación. De las constancias de autos surge:

- El CEIS, considera que el proyecto tiene un gran valor social de importancia para las políticas de salud de la provincia de Jujuy.

Aspectos metodológicos:

- Se sugiere explicitar como realizara el proceso de reclutamiento de los adultos, como así también en que instituciones realizara las mismas.
- Se sugiere que una vez que el equipo de investigación haya diseñado el instrumento de recolección de datos (encuesta) presente el modelo de la misma al comité.

Aspectos Éticos:

- El consentimiento informado es muy extenso; se sugiere provea una síntesis del mismo y que adecue el lenguaje para la población a la que está dirigida para que sea más claro.
- Se sugiere que si el proceso de intervención es por etapas, se realice un consentimiento para cada proceso y que se aclare si el participante puede optar por participar por elegir en que etapas del proceso va a participar, como así también el tiempo que demandara la intervención de cada una de las etapas.
- Se sugiere que en la hoja de información se aclare el derecho del participante de poder retirarse de la investigación en cualquier instancia.
- En asentimiento informado de 8 a 12 años, no menciona en qué momento se realizara la recolección de la muestra del cabello.

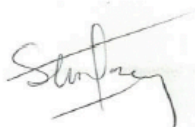
En razón de lo expuesto, no existiendo conflictos de intereses en el delineado de los informes técnicos necesarios, este Comité decide **Aprobar** el protocolo presentado por la **Dra. Emma Alfaro Gómez**. El equipo investigador deberá presentar ante este comité las observaciones realizadas en relación a los aspectos éticos mencionados.

EVALUADORES

Dra. Madalena Monteban



Mag. Stella Garrido



Lic. Gladis Apaza



Lic. Gabriela Villagra



Anexo 2. Hoja Informativa del Proyecto.

Hoja Informativa

Nombre del estudio

Análisis de genes de predisposición a obesidad y su relación con indicadores antropométricos en población infantojuvenil de San Salvador de Jujuy

Introducción

Lo estamos invitando a participar de un proyecto de investigación que permitirá entender mejor el origen y desarrollo de la obesidad en niños y adolescentes. El proyecto busca contribuir al diagnóstico de esta condición a través de estudios antropométricos, genéticos y de la alimentación en niños y adolescentes de San Salvador de Jujuy. Se espera que los resultados obtenidos aporten información para la prevención, diagnóstico y tratamiento de esta condición, constituyendo la base para la formulación de políticas públicas que den respuesta a esta problemática.

La presente investigación se encuentra vinculada al proyecto “Abordaje multidisciplinario de la obesidad en Jujuy: desde los genes al escaneo corporal 3D” (PICT 2019-01795), aprobado por el Comité Provincial de Ética de la Investigación (Ministerio de Salud, Provincia de Jujuy).

Objetivos del Proyecto de Investigación

Para estudiar la problemática antes mencionada se plantearon los siguientes objetivos:

- ❖ Evaluar la composición corporal y el estado nutricional de niños, adolescentes y sus padres a partir de la valoración antropométrica.
- ❖ Determinar, a partir de una muestra de saliva, las variantes genéticas de riesgo para el desarrollo de la obesidad en los pacientes y sus padres.
- ❖ Evaluar la asociación de las variantes genéticas estudiadas y el riesgo de padecer obesidad a través de un diseño de base familiar.
- ❖ Buscar un método de diagnóstico rápido que permita una alerta temprana de dichas variantes.

Metodología a emplear

Se tomarán medidas antropométricas por personal capacitado: talla, peso, perímetros de cintura, cadera y se evaluará la composición corporal. Asimismo, en el caso del/ de la menor se tomarán pliegues adiposos subcutáneos (tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco). Para evaluar el peso y composición corporal utilizaremos una balanza digital; la talla se registrará con un tallímetro; los perímetros se medirán con una cinta antropométrica flexible e inextensible y los pliegues adiposos subcutáneos con un plicómetro.

Ese mismo día tomaremos una muestra de saliva mediante un cepillo estéril o por salivación directa. A partir de esta muestra biológica se realizarán los análisis de laboratorio necesarios para identificar variaciones genéticas propias de cada individuo que puedan explicar la condición de sobrepeso/obesidad. Solo se analizarán genes relacionados con la predisposición al exceso de peso.

Beneficios del estudio

El presente proyecto de investigación no reportará un beneficio directo, para los participantes pero permitirá entender mejor el origen y desarrollo de la obesidad en niños y adolescentes de San Salvador de Jujuy.

Los datos relevados en este estudio son de importancia médica y podrán ser utilizados por su médico tratante para disponer de más información acerca de su estado nutricional y sus factores condicionantes. Los mismos estarán disponibles en todo momento en su Historia Clínica y serán facilitados por el/la Médico/a a cargo si usted lo solicita.

Riesgos del estudio La participación como voluntario en este proyecto **no implica ningún riesgo** para el participante.

Gratuidad El estudio no tendrá costos para el participante y no se le pagará por participar del mismo.

Voluntariedad La participación es voluntaria, el participante puede elegir retirarse en cualquier momento del estudio poniéndose en contacto con los investigadores responsables, sin que esto afecte su atención médica y sin tener que dar explicaciones. Asimismo, tiene derecho a recibir los resultados de los análisis que se hagan con su muestra, así como solicitar que la misma le sea devuelta.

Compromiso Si decide participar, esperamos que conteste las encuestas administradas y permita la toma de muestra de saliva y medidas antropométricas.

Confidencialidad de los datos La información obtenida es confidencial y anónima, ya que a cada participante voluntario se le asignará un código único de identificación, con el que se manejarán todos los datos vinculados a su persona. En ningún momento se hará público el nombre de las personas participantes ni sus características genéticas, siguiendo lo dispuesto por la Ley de Protección de Datos Personales N.º 25326.

Muestras Las muestras biológicas serán utilizadas exclusivamente en los estudios planteados en el presente proyecto.

Datos de contacto

Dr. José Edgardo Dipierri Dra. Mónica Carlés	Hospital Materno Infantil "Dr. Héctor Quintana". Consultorio de Genética y Endocrinología Calle José Hernández 464 Tel: (0388) 4241922
Dra. Emma Laura Alfaro Gómez Lic. Lautaro Daniel Andrade	Instituto de Biología de la Altura- Universidad Nacional de Jujuy (INBIAL- UNJu). Avenida Bolivia 1661. San Salvador de Jujuy. Tel: (0388) 4221596 (int 23/24)
Dra. Graciela Bailliet	Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE). Calle 526 entre 10 y 11 La Plata (1900), Bs. As. TeleFax: (0221) 421-0112

Anexo 3. Consentimiento Informado A.

Consentimiento Informado para Padres

Nombre del estudio

Análisis de genes de predisposición a obesidad y su relación con indicadores antropométricos en población infantojuvenil de San Salvador de Jujuy

Por la presente, declaro que fui informado/a, de forma clara y detallada:

- * de la garantía de recibir respuesta a cualquier duda o pregunta acerca de los procedimientos, riesgos o beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.
- * de la seguridad sobre la confidencialidad y toda información relacionada a mi privacidad.
- * de mi libertad de dejar de participar en cualquier momento como voluntario/a del proyecto, sin tener que dar explicaciones ni que esta situación condicione la atención médica en el hospital.

Dejo constancia que comprendo las características del trabajo y que acepto libre y voluntariamente que se tomen las muestras y se recabe la información antropométrica solicitada en conjunto con la información de hábitos alimentarios, actividad física y nivel socioeconómico.

Se me ha informado que la muestra biológica será recibida por el investigador responsable quien la codificará y archivará junto al consentimiento informado en el Departamento Genética y Bioantropología del Instituto de Biología de la Altura de la Universidad Nacional de Jujuy, situado en Avenida Bolivia 1661, San Salvador de Jujuy. TeleFax: (0388) 4221596.

Yo,, DNI N°..... manifiesto acceder voluntariamente a participar del proyecto “Análisis de genes de predisposición a obesidad y su relación con indicadores antropométricos en población infantojuvenil de San Salvador de Jujuy”, desarrollado bajo responsabilidad de los Dres. Emma Laura Alfaro Gómez, José Edgardo Dipierri, Graciela Bailliet y el Lic. Lautaro Daniel Andrade, investigadores del INBIAL (UNJu-CONICET).

Firma del participante

Aclaración y DNI

Firma y cargo del entrevistador

Aclaración y DNI

Firma del testigo

Aclaración y DNI

Anexo 4. Consentimiento Informado B.

Consentimiento Informado para Padres de niños/adolescentes con sobrepeso/obesidad

Nombre del estudio

Análisis de genes de predisposición a obesidad y su relación con indicadores antropométricos en población infantojuvenil de San Salvador de Jujuy

Por la presente, declaro que fui informado/a, de forma clara y detallada:

- * de la garantía de recibir respuesta a cualquier duda o pregunta acerca de los procedimientos, riesgos o beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.
- * de la seguridad sobre la confidencialidad y toda información relacionada a la privacidad de mi hijo/a.
- * de la libertad de mi hijo/a de dejar de participar en cualquier momento como voluntario/a del proyecto, sin tener que dar explicaciones ni que esta situación condicione la atención médica en el hospital.

Dejo constancia que comprendo las características del trabajo y que acepto libre y voluntariamente que se tomen las muestras y se recabe la información antropométrica solicitada en conjunto con la información de hábitos alimentarios, actividad física y nivel socioeconómico de mi hijo/a.

Se me ha informado que la muestra biológica de mi hijo/a será recibida por el investigador responsable quien la codificará y archivará junto al consentimiento informado en el Departamento Genética y Bioantropología del Instituto de Biología de la Altura de la Universidad Nacional de Jujuy, situado en Avenida Bolivia 1661, San Salvador de Jujuy. TeleFax: (0388) 4221596.

Yo,, DNI N. °.....**autorizo voluntariamente** a mi hijo/a....., DNI N.º..... a participar en el proyecto "*Análisis de genes de predisposición a obesidad y su relación con indicadores antropométricos en población infantojuvenil de San Salvador de Jujuy*", desarrollado bajo responsabilidad de los Dres. Emma Laura Alfaro Gómez, José Edgardo Dipierri, Graciela Bailliet y el Lic. Lautaro Daniel Andrade, investigadores del INBIAL (UNJu-CONICET).

Firma del participante

Aclaración y DNI

Firma y cargo del entrevistador

Aclaración y DNI

Firma del testigo

Aclaración y DNI

Anexo 5. Planilla Básica de Recolección de Datos.

Fecha: _____		N° _____	
RELEVAMIENTO ANTROPOMÉTRICO DEL NIÑO			
N° Historia Clínica (HC)			
Fecha Nacimiento		Sexo	
Apellido/s		Nombre/s	
¿Se encuentra bajo tratamiento	nutricional?		
	farmacológico?		
¿Desde cuándo?			
Medidas Básicas			
Peso (kg)			
Talla (cm)			
Perímetros			
Perímetro de Cintura (cm)			
Perímetro de Cadera (cm)			
Pliegues Adiposos Subcutáneos			
Tricipital (mm)			
Bicipital (mm)			
Subescapular (mm)			
Suprailíaco (mm)			
RELEVAMIENTO ANTROPOMÉTRICO DE LA MADRE			
Apellido/s		Nombre/s	
Lugar de Nacimiento		Fecha de Nacimiento	
Medidas Básicas			
Peso (kg)			
Talla (cm)			
Perímetros			
Perímetro de Cintura (cm)			
Perímetro de Cadera (cm)			
RELEVAMIENTO ANTROPOMÉTRICO DEL PADRE			
Apellido/s		Nombre/s	
Lugar de Nacimiento		Fecha de Nacimiento	
Medidas Básicas			
Peso (kg)			
Talla (cm)			
Perímetros			
Perímetro de Cintura (cm)			
Perímetro de Cadera (cm)			

BIOIMPEDANCIA DEL NIÑO (5-7 AÑOS)		
Composición corporal	Grasa Corporal (%)	
	Masa Muscular	
	Masa Mineral Ósea	
	Índice de Masa Corporal	
	Aporte Calórico Diario (DCI)	
	Edad Metabólica (AGE)	
	Grasa Visceral	
BIOIMPEDANCIA DEL NIÑO (>7 AÑOS)		
Composición Corporal	Índice de Masa Corporal	
	Porcentaje de grasa	
	BMR	
	Impedancia	
	Masa grasa	
	Masa magra	
	Agua total	
BIOIMPEDANCIA DEL ADULTO		
Composición Corporal	Índice de Masa Corporal	
	Porcentaje de grasa	
	BMR	
	Impedancia	
	Masa grasa	
	Masa magra	
	Agua total	

Anexo 6. Grupos de alimentos para cálculo de la diversidad alimentaria.

Grupo	Alimentos	Ejemplos	Puntaje (Sí: 1, No: 0)
G1	Cereales	Maíz, arroz, trigo, sorgo o productos elaborados con ellos (pan, fideos, etc.). Considere alimentos locales.	
G2	Raíces y tubérculos blancos	Papas blancas, yuca u otros alimentos provenientes de raíces y tubérculos.	
G3	Tubérculos y verduras ricos en vitamina A	Zapallo, zanahoria, calabaza, batata y otras verduras ricas en vitamina A.	
G4	Verduras de hoja verde oscuro	Verduras de hoja verde oscuro y hojas ricas en vitamina A disponibles localmente.	
G5	Otras verduras	Tomate, cebolla, berenjena y otras verduras disponibles localmente.	
G6	Frutas ricas en vitamina A	Mango, melón, papaya, durazno, jugos elaborados con estas frutas.	
G7	Otras frutas	Otras frutas, incluidas las frutas silvestres y los jugos hechos al 100% con ellas.	
G8	Carne de vísceras	Hígado, riñón, corazón y otras carnes de vísceras o alimentos a base de sangre.	
G9	Carnes	Carne de vacuno, cerdo, cordero, cabra, conejo, carne de caza, pollo, pato, etc.	
G10	Huevos	Huevos de gallina, pato, etc.	
G11	Pescado y mariscos	Pescado o marisco fresco o seco.	
G12	Legumbres, nueces y semillas	Frijoles, arvejas, lentejas, nueces, semillas o alimentos elaborados con ellos.	
G13	Leche y productos lácteos	Leche, queso, yogur y otros productos lácteos.	
G14	Aceites y grasas	Aceite, grasas o mantequilla añadida a los alimentos o usada para cocinarlos.	
G15	Dulces	Azúcar, miel, jugos edulcorados, chocolates, caramelos, galletas, etc.	
G16	Espicias, condimentos y bebidas	Pimienta, sal, salsa de soja, salsa picante, café, té, bebidas alcohólicas	

Anexo 7. Encuesta de Frecuencia de consumo de alimentos ultraprocesados.

FRECUENCIA DE CONSUMO DE PRODUCTOS PROCESADOS Y ULTRAPROCESADOS

Producto/Comida	¿Cuán frecuente fue el consumo de este producto/comida? Complete solo una columna de frecuencia por comida							Si consume más de una vez al día, ¿cuántas veces lo hace?	¿Cuánto consumió en cada oportunidad?	¿Cuántas unidades comería en cada oportunidad?
	No lo consumí en este mes	Menos de una vez a la semana	Una vez a la semana	Dos veces a la semana	Tres veces a la semana	Cuatro veces a la semana	Cinco veces a la semana			
A PANIFICACION Y CERALES DE DESAYUNO										
1									1 rodaja	
2									1 unidad (5g)	
3									½ taza (30g)	
B PRODUCTOS LACTEOS										
4									1 unidad	
5									1 unidad	
6									1 vaso (200cc)	
C PRODUCTOS DE COPETIN Y DULCES										
7									1 bolsa chica (30g)	
8									1 unidad	
9									1 unidad	
10									1 unidad (5g)	
11									1 unidad	
12									1 bocha (80g)	
D PRODUCTOS CÁRNICOS PARA COCINAR										
13									1 unidad (80g)	
14									1 porción (150g)	
15									1 unidad	
16									1 feta (20g)	
E COMIDAS PREPARADAS FUERA DEL HOGAR										
17									1 porción	
18									1 unidad	
19									1 taza	
20									1 unidad	
21									1 unidad	
22									1 unidad	
F BEBIDAS										
22									200 ml.	
23									200 ml.	
24									200 ml.	

Anexo 8. Guía visual de alimentos procesados y ultraprocesados.

PANIFICACION Y CEREALES DE DESAYUNO

Porción

1 rebanada



PANIFICACION Y CEREALES DE DESAYUNO

Porción

3 galletas



PRODUCTOS CARNICOS PARA COCINAR

Hamburguesas congeladas (de carne, pollo, pescado, verduras y/o soja)



PRODUCTOS CARNICOS PARA COCINAR

Robozado de pollo, carne, pescado o queso



Anexo 9. Encuesta Socioeconómica.

NOMBRE DEL ENCUESTADO/A: _____.				
Nº DE HISTORIA CLÍNICA: _____.				
1. ¿Cuántas personas aportan económicamente en el hogar? (marque con una "X" la opción elegida):				
1				
2 o 3				
4 o más				
2. ¿Cuál es la ocupación del principal sostén del hogar? Entiéndase como el miembro del hogar que más dinero aporta al presupuesto familiar.				
3. Nivel educativo alcanzado por el principal sostén del hogar (marque con una "X" la opción elegida)				
Primario (completo o incompleto), Secundario incompleto				
Secundario completo, Terciario, Universitario incompleto				
Universitario completo, Posgrado				
4. Posesión de bienes y servicios (marque con una "X" la opción elegida)				
a) Conexión a internet en el hogar	Sí		No	
b) Computadora en el hogar	Sí		No	
c) Tarjeta de Débito	Sí		No	
d) Cantidad de Autos (con menos de 15 años de antigüedad)				
0				
1				
2 o más				
5. Tipo de atención médica (marque con una "X" la opción elegida)				
Privada o con obra social o medicina prepaga				
Hospital público				

Anexo 10. Puntajes para la evaluación de la encuesta socioeconómica.

Variable	Categoría	Puntaje	
Ocupación del principal sostén del Hogar (PSH)	Dueño o alta dirección de empresas (más de 50 empleados)	32 puntos	
	Dueño o alta dirección de empresas (6 a 50 empleados)	28 puntos	
	Dueño o alta dirección de empresas (1 a 5 empleados)	22 puntos	
	Profesionales independientes	16 puntos	
	Técnicos independientes y en relación de dependencia	12 puntos	
	Comerciantes sin personal, artesanos, encargados y supervisores	10 puntos	
	Empleados sin jerarquía	7 puntos	
	Supervisores	10 puntos	
	Obreros calificados o especializados	6 puntos	
	Trabajos autónomos u obreros no calificados	4 puntos	
	Ocupación sin inserción en actividad económica genuina (changas)	2 puntos	
	Pasivos e inactivos (jubilados)	4 puntos	
	Desocupados	2 puntos	
Cantidad de Aportantes en el Hogar	4 o más	9 puntos	
	2 a 3	7 puntos	
	1	1 punto	
Nivel educativo del PSH	Univ. Completo o posgrado	13 puntos	
	Univ. Inc. o Terciario o Secundario completo	4 puntos	
	Secundario incompleto, primario completo o incompleto	0 puntos	
Posesión de bienes y servicios	Conexión a internet en el hogar	8 puntos	
	Computadora en el hogar	6 puntos	
	Tarjeta de débito	5 puntos	
	Cantidad de autos (de menos de 15 años de antigüedad):	1	22 puntos
		2 o más	11 puntos
Tipo de atención médica	Privada o con obra social o medicina prepaga	5 puntos	
	Hospital público	0 puntos	

Anexo 11. Estructura de los resultados de *Haplin*

Se tomará como ejemplo la salida del análisis que incluye a los genes *FTO* y *AgRP*.

<i>FTO</i>		<i>AgRP</i>	
Alelo <i>wild-type</i>	Alelo de Riesgo	Alelo <i>wild-type</i>	Alelo de Riesgo
T	a	a	G

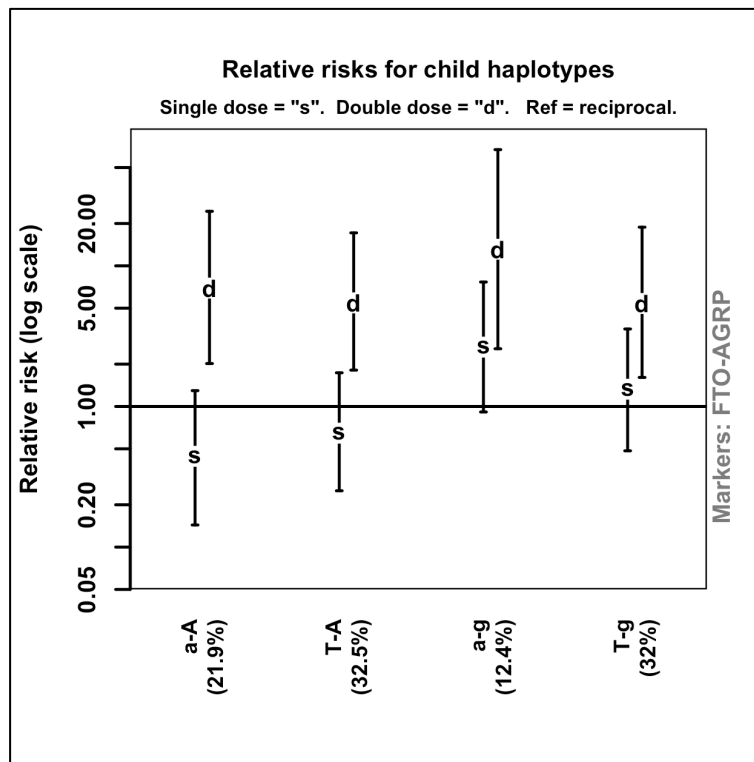
Haplin analiza ambos genes conjuntamente en forma de un haplotipo estadístico, establecido de la siguiente forma:

		<i>AgRP</i>	
		a	G
<i>FTO</i>	T	T-a	T-G
	a	a-a	a-G

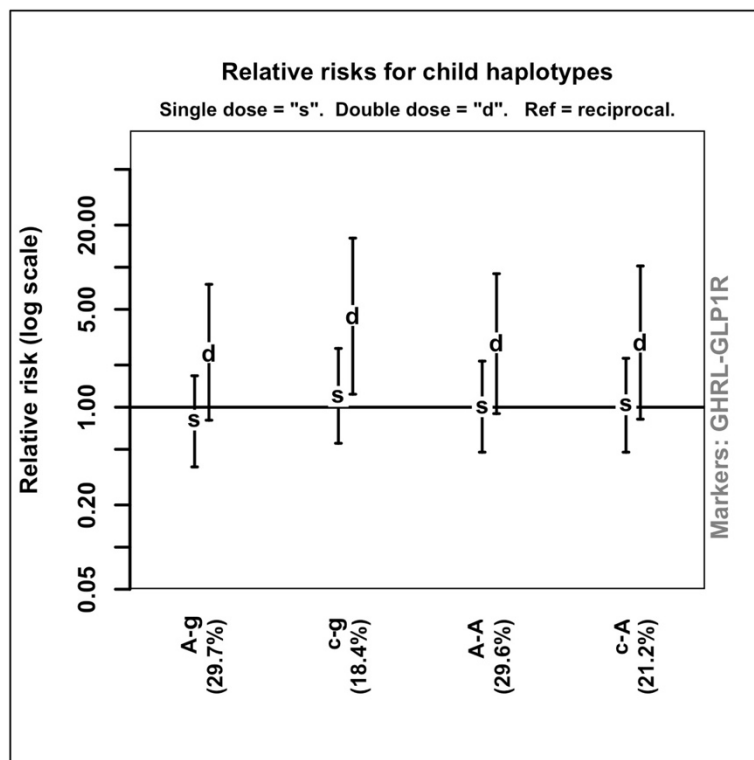
Al generar los haplotipos, *Haplin* considera que se podría recibir una dosis simple o doble del haplotipo tabulado, considerando que una dosis simple implica ser heterocigota para ese haplotipo (solo se heredó una única vez).

Haplotipo	Dosis	Genotipo	Interpretación
a-a	Simple	?a-a?	Dosis simple del alelo de riesgo de <i>FTO</i>
a-a	Doble	aa-aa	Dosis doble del alelo de riesgo de <i>FTO</i>
T-a	Simple	T?-a?	No se considera para este análisis
T-a	Doble	TT-aa	Haplotipo <i>wild-type</i> (sin dosis de riesgo)
a-G	Simple	?a-?G	No se considera para este análisis
a-G	Doble	aa-GG	Dosis doble de ambos genes
T-G	Simple	T?-?G	Dosis simple del alelo de riesgo de <i>AgRP</i>
T-G	Doble	TT-GG	Dosis doble del alelo de riesgo de <i>AgRP</i>

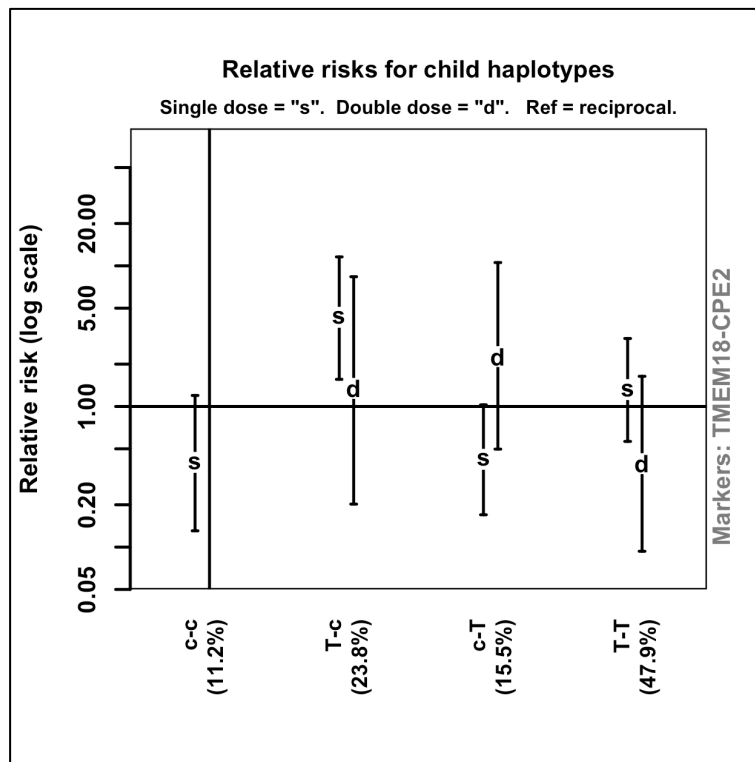
Anexo 12. Riesgos relativos para dosis haplotípicas de *FTO-AGRP*.



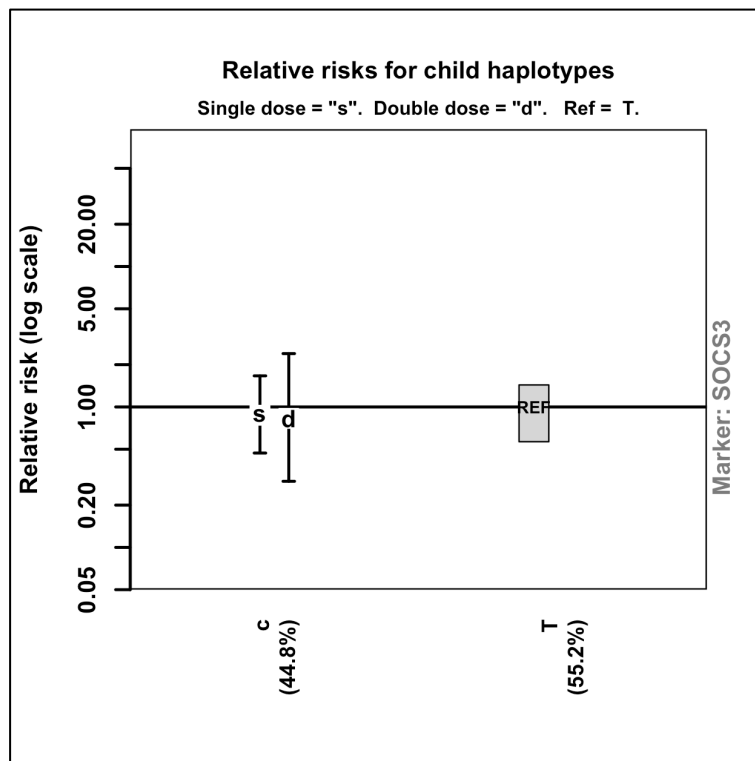
Anexo 13. Riesgos relativos para dosis haplotípicas de *GHRL-GLP1R*.



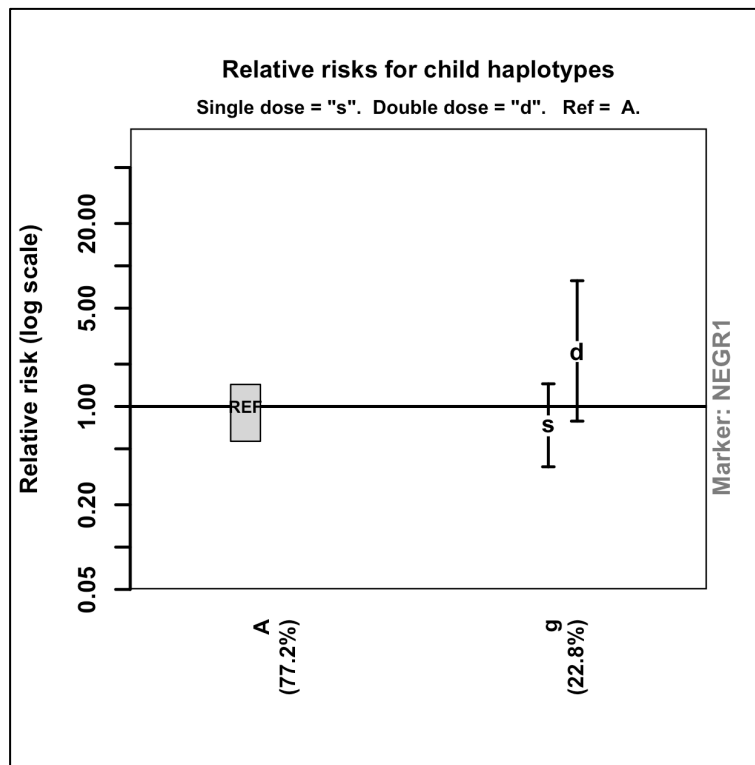
Anexo 14. Riesgos relativos para dosis haplotípicas de *TMEM18-CPE*.



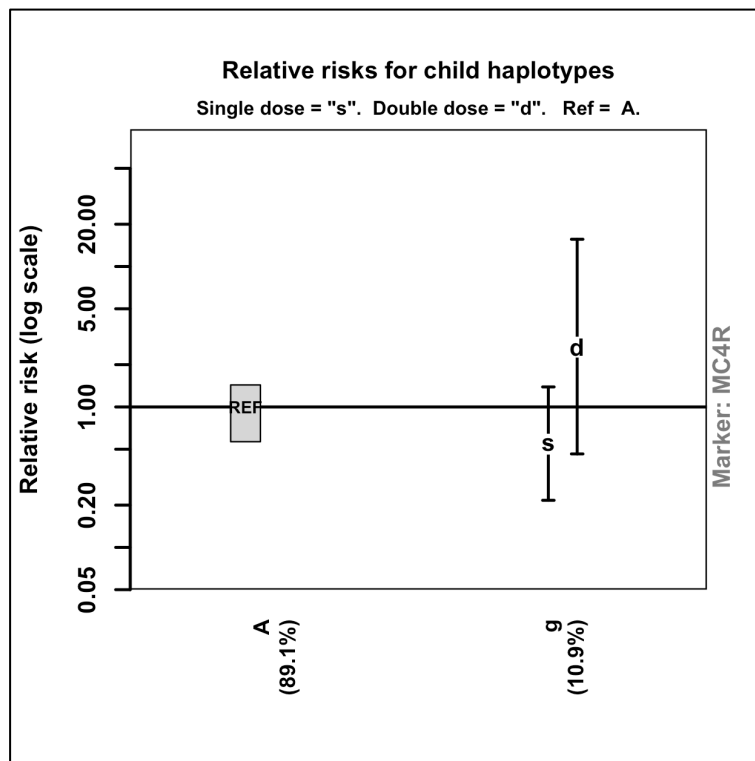
Anexo 15. Riesgos relativos para dosis haplotípicas de *SOCS3*.



Anexo 16. Riesgos relativos para dosis haplotípicas de *NEGR1*.



Anexo 17. Riesgos relativos para dosis haplotípicas de *MC4R*.



Anexo 18. Coeficientes de regresión para modelos asociativos GAMLSS.

Y	X	Marcadores																	
		FTO		AgRP		GHRL		GLP1R		TMEM18		CPE		SOCS3		NEGR1		MC4R	
		AT	AA	AG	AA	AC	CC	AG	GG	TC	CC	CT	CC	CT	CC	AG	AA	AG	GG
IMC	Gen	0,0216	0,0123	0,1042	0,1223	0,0616	0,1346	-0,0548	-0,0735	0,0797	-0,0316	0,0393	0,2199	0,0038	0,0158	0,0975	0,1236	0,0169	0,037
	Edad	0,0251		0,0298		0,0267		0,0216		0,0239		0,0248		0,0247		0,0242		0,025	
	PUP	-0,0061		-0,0083		-0,0138		-0,0056		-0,0057		-0,0061		-0,0057		-0,0042		-0,0055	
	DA	0,0005		-0,0002		-0,0139		-0,0023		-0,001		-0,0008		0,0022		0,0073		0,0027	
ICT	Gen	0,0108	-0,0298	0,0481	0,04	0,0326	0,0376	-0,0372	-0,031	-0,0021	-0,0152	0,0013	0,1679	-0,0266	-0,0492	0,0424	0,0333	0,0654	-0,0411
	Edad	-0,012		-0,0125		-0,0104		-0,0133		-0,0125		-0,0104		-0,0124		-0,0117		-0,0098	
	PUP	-0,0026		-0,0014		-0,0014		-0,0017		-0,0016		-0,0016		-0,0022		-0,0016		-0,0015	
	DA	-0,0084		-0,0033		-0,0043		-0,0062		-0,0047		-0,0047		-0,0054		-0,0036		-0,006	
ICC	Gen	8,24E-06	-2,75E-02	0,0585	-0,0127	-0,0238	0,0391	-0,0187	0,0262	-0,0421	-0,0164	-5,06E-02	1,61E-01			0,0607	0,0358	0,0421	-0,0344
	Edad	-1,18E-02		-0,0112		-0,0098		-0,014		-0,0105		-1,05E-02				-0,0071		-0,0079	
	PUP	8,89E-04		0,0001		0,0009		0,0005		0,0008		-4,61E-05				-0,0014		-0,0011	
	DA	3,11E-03		-0,004		0,0018		-0,0081		-0,0004		-9,62E+00				-0,0028		-0,0014	
SESTRI	Gen	-0,1407	-0,1187	0,0256	0,028	0,0078	0,0272	-0,1002	-0,0646	0,0045	0,08	0,0564	0,2026	0,0954	0,0899	-0,0088	-0,0817	0,0789	0,0823
	Edad	0,0141		0,0156		0,0166		0,0172		0,0179		0,018		0,0188		0,0129		0,0204	
	PUP	-0,0011		-0,0014		-0,0013		-0,0009		-0,0018		-0,0018		-0,001		-0,0022		-0,0011	
	DA	-0,0057		-0,0014		-0,0016		-0,0014		0,0001		0,0005		-0,0005		-0,0079		0,0021	

En donde:

Y, son las variables respuesta.

X, son las variables explicativas.

Gen, son los genotipos para cada marcador de predisposición.

PUP, es el score de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados.

DA, es el score de diversidad alimentaria.

Anexo 19. Coeficientes de regresión para modelos asociativos GAMLSS.

Y	X	Marcadores																	
		FTO		AgRP		GHRL		GLP1R		TMEM18		CPE		SOCS3		NEGR1		MC4R	
		AT	AA	AG	AA	AC	CC	AG	GG	TC	CC	CT	CC	CT	CC	AG	AA	AG	GG
%Grasa	Gen	0,0497	-0,0252	0,0802	0,2346	-0,0403	0,0584	-0,0617	-0,1252	0,2335	-0,0419	0,1124	0,3137	0,0284	-0,025	0,1433	0,1366	-0,0248	0,1774
	Edad	0,0091		-0,0002		0,0079		0,0088		0,0082		0,0083		0,0088		0,0154		0,009	
	PUP	-0,008		-0,0084		-0,0062		-0,0071		-0,0056		-0,0053		-0,0073		-0,0037		-0,0061	
	DA	-0,0126		-0,001		0,0004		-0,0042		-0,0185		0,0061		-0,0059		0,0184		-0,0012	
Masa	Gen	-0,1188	-0,1908	0,141	0,4052	-0,1992	0,1653	-0,0899	-0,1996	0,2103	-0,1783	0,1762	0,4546	0,0698	-0,0464	0,3079	0,3173	8,66E-05	1,71E-01
	Edad	0,1259		0,0989		0,0964		0,1065		0,1113		0,1041		0,1164		0,1058		1,17E-01	
	PUP	-0,0288		-0,0167		-0,0211		-0,0236		-0,0228		-0,0227		-0,025		-0,0216		-2,43E-02	
	DA	-0,0074		0,0138		0,0075		-0,0118		-0,0288		0,0207		0,0072		0,0041		2,73E-02	
Masa	Gen	-0,0724	0,0186	0,0396	0,0169	-0,0374	0,0673	0,0161	0,0362	0,0337	0,0557	-0,0402	0,0337	0,0702	0,107	0,0583	0,1386	0,1001	-0,0597
	Edad	0,0905		0,0992		0,0962		0,1037		0,0987		0,0944		0,0914		0,1041		0,1021	
	PUP	-0,005		-0,0037		-0,0009		-0,0035		-0,0032		-0,0032		-0,0048		-0,0016		-0,0024	
	DA	0,0169		0,0151		0,0198		0,0166		0,0095		0,021		0,0213		0,036		0,0137	
TMB	Gen	-0,0062	0,001	1,23E-01	1,36E-01	-0,0275	0,0728	-0,0578	-0,0861	0,1151	-0,0019	-0,0377	0,205	9,91E-02	9,00E-02	0,1123	0,1243	-0,0456	-0,1639
	Edad	0,0378		3,21E-02		0,0384		0,0415		0,0381		0,0427		3,62E-02		0,0397		0,0365	
	PUP	-0,0087		-1,02E-02		-0,0078		-0,0097		-0,01		-0,0074		-8,00E-03		-0,0099		-0,0092	
	DA	-0,0045		6,96E-03		0,0006		-0,0051		-0,0132		-0,0007		-6,42E-03		0,004		-0,0066	

En donde:

Y, son las variables respuesta.

X, son las variables explicativas.

Gen, son los genotipos para cada marcador de predisposición.

PUP, es el score de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados.

DA, es el score de diversidad alimentaria.