

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



TESIS DOCTORAL

**Diferencias sexuales en la expresión genética del fenotipo
obeso en población infanto-juvenil de Argentina y España**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana María Alaminos Torres

DIRIGIDA POR

María Dolores Marrodán Serrano
Noemí López Ejeda

Madrid

© Ana María Alaminos Torres, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



TESIS DOCTORAL

**Diferencias sexuales en la expresión genética del fenotipo
obeso en población infanto-juvenil de Argentina y España.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Ana María Alaminos Torres

DIRECTORAS

María Dolores Marrodán Serrano

Noemí López Ejeda

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



TESIS DOCTORAL

Programa de doctorado en biología

**Diferencias sexuales en la expresión genética del fenotipo
obeso en población infanto-juvenil de Argentina y España.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Ana María Alaminos Torres

DIRECTORAS

María Dolores Marrodán Serrano

Noemí López Ejeda

*A mis padres Ana y Eduardo y a
mi hermano Juan.*

*"La vida es una unión simbiótica y cooperativa
que permite triunfar a los que se asocian".*

Lynn Margulis

AGRADECIMIENTOS

Para la realización de esta tesis, *Diferencias sexuales en la expresión genética del fenotipo obeso en la población infanto-juvenil de Argentina y España*, han sido de gran ayuda los consejos y orientaciones de una serie de personas e instituciones a las que quiero expresar aquí mi más profundo agradecimiento. En primer lugar, a todos los miembros del Grupo de Investigación EPINUT, de la Universidad Complutense de Madrid. Un magnífico equipo que con su ayuda he ido formándome como investigadora durante estos últimos años de mi formación académica y experiencia profesional.

Especialmente, quiero expresar mi inmensa gratitud a mis directoras de tesis, la Dra. María Dolores Marrodán Serrano y la Dra. Noemí López Egeda. Gracias a sus consejos, enseñanzas y acompañamiento, tanto profesional como personal ha sido posible llevar a cabo este trabajo de investigación, así como otros proyectos en los que he estado involucrada, que han contribuido a ampliar mi visión sobre la ciencia en general y la antropología en particular.

También quiero mencionar mi agradecimiento al Equipo del Laboratorio de Genética Forense y Genética de Poblaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, y, especialmente, a Ana López Parra, por toda su ayuda y consejos para llevar a cabo el genotipado de las muestras de esta investigación.

Asimismo, quiero agradecer a todos los integrantes de la Universidad Docente de Antropología Física, de la Facultad de Biología. Así como a las compañeras y compañeros con los que he compartido durante estos años de aprendizaje, especialmente a Andrea Calderón, Roberto Pedrero y María Sánchez.

A la Sociedad Española de Dietética y Ciencia de la Alimentación, SEDCA y a la Fundación Alimentación Saludable, especialmente a Jesús Román.

Asimismo, y de manera muy especial, toda mi gratitud al Laboratorio de Investigaciones en Ontogenia y Adaptación, LINO A y a la Facultad de Ciencias Naturales y Museo de la Universidad Nacional de la Plata (Argentina), por la inmensa contribución a la realización de esta tesis. Especialmente, mi más profundo agradecimiento a la Dra. Florencia Cesani, a la Dra. Barbara Navazo y el resto de los integrantes del grupo LINO A. Mi recuerdo más cariñoso a la Dra. Evelia Edith Oyhenart, pionera en los estudios de crecimiento, desarrollo y estado nutricional en la población infantil argentina. Ella fue una gran profesional y magnífica persona y quien hace muchos años inició los intercambios de investigación con el grupo EPINUT que han posibilitado la realización de la presente tesis.

Y, por último, a mi madre por su constante apoyo.

ÍNDICE

Resumen	13
Abstract	19
Capítulo 1: Introducción y Objetivos	25
1.1. Panorama de la obesidad y los objetivos de la agenda 2030.....	27
1.2. Complicaciones de la obesidad para la salud física y mental.....	29
1.3. Transición alimentaria y desencadenantes de la obesidad.....	33
1.4. Hipótesis y objetivos.....	43
Capítulo 2: Metodología	47
2.1. Descripción de la muestra	49
2.1.1. Serie Argentina.....	49
2.1.2 Serie Española.....	51
2.2. Consideraciones éticas.....	52
2.3. Evaluación Antropométrica.....	53
2.3.1. Medidas directas.....	53
2.3.2 Medidas derivadas de tamaño y composición corporal.....	55
2.3.3. Diagnóstico nutricional.....	58
2.4. Diagnóstico Genético	65
2.4.1. Selección de los Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs).....	65
2.4.2. Toma de la muestra, extracción del ADN y genotipado.....	81
2.4.3. Análisis del riesgo poligénico de obesidad.....	85

2.5. Procesamiento Estadístico.....	86
Capítulo 3: Resultados en la serie argentina.....	91
3.1. Caracterización antropométrica.....	93
3.2. Composición corporal y condición nutricional.....	94
3.3 Genética y antropometría de la obesidad.....	103
3.3.1. Asociación entre polimorfismos y variables antropométricas directas y derivadas.....	103
3.3.2. Análisis del riesgo poligénico de obesidad.....	118
Capítulo 4: Resultados en la serie española.....	141
4.1. Caracterización antropométrica.....	143
4.2. Composición corporal y condición nutricional.....	145
4.3 Genética y antropometría de la obesidad.....	152
4.3.1. Asociación entre polimorfismos y variables antropométricas directas y derivadas.....	152
4.3.2. Análisis del riesgo poligénico de obesidad.....	167
Capítulo 5: Discusión.....	193
Capítulo 6: Conclusiones.....	231
Referencias bibliográficas.....	239
Listado de abreviaturas.....	283
Anexos.....	287

RESUMEN

En la presente investigación se analiza la asociación entre 34 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) de manera aislada y su combinación como puntuaciones de riesgo poligénico, con variables antropométricas informativas de la adiposidad en población infanto-juvenil argentina y española. El objetivo fundamental ha sido evaluar las posibles diferencias sexuales y poblacionales en la asociación genotipo-fenotipo antropométrico para la obesidad común en una fase temprana de la ontogenia.

Metodología: La submuestra argentina está compuesta por 282 escolares (140 niñas) entre 6 y 14 años de La Plata (Buenos Aires) y la española por 491 (203 niñas) entre 6 y 16 años. Se tomaron medidas antropométricas (peso, talla, perímetros, pliegues adiposos subcutáneos) a partir de las cuales se estimaron parámetros derivados como el índice de masa corporal (IMC), el triponderal, el de cintura talla (ICT), la suma de pliegues, el porcentaje de grasa corporal, componentes del somatotipo y las áreas mesobraquiales. Empleando el kit de extracción *Speedtools DNA de Biotools* se extrajo el ADN de muestras de saliva que habían sido tomadas con un hisopo estéril de la parte interna de la mejilla. Para el genotipado, realizado en el Centro Nacional de Genotipado de Santiago de Compostela, se empleó la tecnología iPLEX Gold para la plataforma MassARRAY de Agena Bioscience. Se estimó la asociación entre el genotipo de cada polimorfismo (presencia de al menos un alelo de riesgo vs. ningún alelo de riesgo) y el fenotipo obeso contrastando los promedios de las variables antropométricas que reflejan estatus ponderal, cantidad y distribución de la grasa. Partiendo del genotipo de los SNPs y considerando un punto por cada alelo de riesgo, se calcularon puntuaciones de riesgo total y específica (SNP con al menos, dos asociaciones válidas con antropometría). Para evaluar el exceso adiposidad o ponderal en función del riesgo genético se aplicaron modelos de regresión lineal y logística.

Resultados: El fenotipo de obesidad se ha manifestado antropométricamente de forma diferencial según el sexo. El dimorfismo sexual aparece más precozmente en la serie española mostrando ya las niñas entre 6 y 10 años, mayor grosor para todos los pliegues adiposos, además de mayor área total, área grasa del brazo y endomorfia que los varones. En la serie argentina, a la misma edad, solo el Índice Adiposo Braquial (IAB) es superior en las niñas. En ambas poblaciones, en el grupo ≥ 11 años, todas las variables indicativas de adiposidad total o relativa fueron superiores en el sexo femenino.

La prevalencia de obesidad evaluada por todos los indicadores resultó mayor en la muestra argentina, particularmente en las mujeres. En la serie argentina el %GC > P97 resultó mayor en los varones (58,2%) que en las mujeres (37,0%), mientras la obesidad abdominal (ICT) fue superior en las niñas (48,6%) que en los niños (38%). En los españoles se reportaron diferencias sexuales para %GC > P97 (37,5% en varones y 18,6% en mujeres), obesidad diagnosticada por IMC (varones: 9,38% vs mujeres: 3,45%) y obesidad abdominal (ICT) (29,2%; niños; 20,3% niñas).

Se hallaron diferencias para las frecuencias genotípicas en veinte de los 34 SNPs analizados. En estas veinte la frecuencia del alelo de riesgo fue superior en la serie española para todos los SNPs a excepción de cinco, más prevalentes en la serie argentina: rs987237 (TFAP2B) rs12429545 (OLFM4), rs4788099 (TUFM), rs8092503 (RAB27B), rs6857 (NECTIN2). En la submuestra argentina los SNPs con efecto relevante sobre el aumento de la adiposidad en los dos sexos fueron el rs6567160 (MC4R) y el rs511676272 (ADCY3). En la submuestra española, se encontraron asociados cuatro polimorfismos a los dos sexos, tres vinculados al gen FTO (rs1558902, rs17817449 y rs9939609) y el rs987237 (TFAP2B). Se ha encontrado una variante exclusivamente asociada al sexo femenino que fue el rs10887741 (PAPSS2). De manera específica se vincularon tres SNPs en el sexo masculino. El rs757318 (CRT1) lo hizo incrementando la adiposidad en

presencia del alelo de riesgo y curiosamente, los polimorfismos relacionados con el gen FAIM2 (rs7132908; rs7138803) se comportaron en sentido contrario, disminuyendo los niveles de grasa corporal.

Se elaboraron puntuaciones de riesgo genético específicas para la muestra argentina y española, que estuvieron conformadas por 13 SNPs, de los cuales sólo siete fueron comunes: rs7566605 (INSIG2), rs11676272(ADCY3), rs987237(TFAP2B), rs10887741 (PAPSS2), rs17817449 (FTO), rs6567160 (MC4R) y rs757318 (CRT1). Cabe señalar que las puntuaciones de riesgo específicas fueron más reveladoras de las diferencias antropométricas que las puntuaciones de riesgo total. Analizando las puntuaciones específicas, sorprendentemente no se encontraron diferencias en los promedios de ninguna dimensión antropométrica entre grupos de riesgo genético en el sexo masculino de ambas poblaciones. Por el contrario, en la serie femenina española se observaron diferencias significativas para la totalidad de las variables antropométricas analizadas, así como en seis de los once parámetros en la serie femenina argentina vinculados con la adiposidad (pliegues del tríceps y suprailíaco, sumatorio de pliegues, %GC, perímetro y área grasa del brazo). La capacidad predictiva de las puntuaciones de riesgo específicas para el fenotipo obeso, también mostraron diferencias poblacionales y sexuales. Así, en la muestra española no se hallaron asociaciones en el sexo masculino, pero sí en prácticamente la totalidad de las variables en el femenino. La probabilidad de tener un grosor elevado en los pliegues adiposos subcutáneos osciló entre el 3,7 y el 5,2 y la probabilidad de exceso ponderal y obesidad abdominal fue tres veces superior entre las mujeres con una puntuación de riesgo genético elevada. Por otro lado, en la muestra argentina, sólo se encontraron asociaciones con el sexo masculino, para el exceso de grasa del pliegue subescapular, que aumentó 2,3 veces entre aquellos con mayor puntuación

genética. No se encontró ninguna asociación con las categorías nutricionales en el sexo femenino.

En **conclusión**, los hallazgos de esta tesis ponen de relieve la diferente temporalidad en la manifestación de la cantidad y distribución de la grasa corporal en función del sexo. Posiblemente, el más precoz desarrollo puberal femenino, provoca la expresión más temprana del genotipo de predisposición a la obesidad respecto a los varones, revelando diferencias antropométricas significativas vinculadas a la composición corporal en función de la puntuación genética de riesgo.

ABSTRACT

The present investigation analyzes the association between 34 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in isolation and their combination as polygenic risk scores, with anthropometric variables informative of adiposity in Argentinean and Spanish infant-juvenile population. The main objective has been to evaluate possible sex and population differences in the genotype-anthropometric phenotype association for common obesity at an early stage of ontogeny.

Methods: The Argentine subsample consisted of 282 schoolchildren (140 girls) between 6 and 14 years of age from La Plata (Buenos Aires) and the Spanish subsample consisted of 491 (203 girls) between 6 and 16 years of age. Anthropometric measurements were taken (weight, height, perimeters, subcutaneous adipose folds) from which derived parameters such as body mass index (BMI), triponderal index, waist-to-height ratio (WHR), sum of folds, body fat percentage, somatotype components and mesobrachial areas were estimated. Using the Speedtools DNA extraction kit from Biotools, DNA was extracted from saliva samples taken with a sterile swab from the inner cheek. For genotyping, performed at the National Genotyping Center in Santiago de Compostela, we used iPLEX Gold technology for the Agena Bioscience MassARRAY platform. The association between the genotype of each polymorphism (presence of at least one risk allele *vs.* no risk allele) and the obese phenotype was estimated by contrasting the averages of anthropometric variables reflecting weight status, quantity and distribution of fat. Starting from the SNPs genotype and considering one point for each risk allele, total and specific (SNPs with at least two valid associations with anthropometry) risk scores were calculated. Linear and logistic regression models were applied to evaluate excess adiposity or excess weight as a function of genetic risk.

Results: The obesity phenotype manifested anthropometrically in a differential manner according to sex. Sexual dimorphism appears earlier in the Spanish series, with girls

between 6 and 10 years of age showing greater thickness for all adipose folds, as well as greater total area, arm fat area and endomorphism than boys. In the Argentine sample, at the same age, only the brachial adipose index (IAB) was higher in girls. In both populations, in the group ≥ 11 years, all variables indicative of total or relative adiposity were higher in females.

The prevalence of obesity assessed by all indicators was higher in the Argentine sample, particularly in women. In the Argentine series, %GC > P97 was higher in males (58.2%) than in females (37.0%), while abdominal obesity (ICT) was higher in girls (48.6%) than in boys (38%). In Spaniards, sex differences were reported for %GC > P97 (37.5% in males and 18.6% in females), obesity diagnosed by BMI (males: 9.38% vs females: 3.45%) and abdominal obesity (CTI) (29.2%; boys; 20.3% girls).

Differences were found for genotypic frequencies in twenty of the 34 SNPs analyzed. In these twenty the frequency of the risk allele was higher in the Spanish sample for all SNPs except for five, more prevalent in the Argentine sample: rs987237 (TFAP2B) rs12429545 (OLFM4), rs4788099 (TUFM), rs8092503 (RAB27B), rs6857 (NECTIN2). In the Argentine subsample the SNPs with relevant effect on adiposity increase in both sexes were rs6567160 (MC4R) and rs511676272 (ADCY3). In the Spanish subsample, four polymorphisms were associated with both sexes, three linked to the FTO gene (rs1558902, rs17817449 and rs9939609) and rs987237 (TFAP2B). A variant exclusively associated with the female sex was found, which was rs10887741 (PAPSS2). Three SNPs were specifically linked in the male sex. The rs757318 (CRT1) did so by increasing adiposity in the presence of the risk allele and interestingly, the polymorphisms related to the FAIM2 gene (rs7132908; rs7138803) behaved in the opposite direction, decreasing body fat levels.

Specific genetic risk scores were developed for the Argentine and Spanish sample, which consisted of 13 SNPs, of which only seven were common: rs7566605 (INSIG2), rs11676272 (ADCY3), rs987237 (TFAP2B), rs10887741 (PAPSS2), rs17817449 (FTO), rs6567160 (MC4R) and rs757318 (CRTC1). Of note, specific risk scores were more revealing of anthropometric differences than total risk scores. Analyzing the specific scores, surprisingly no differences were found in the averages of any anthropometric dimension between genetic risk groups in the male sex of both populations. In contrast, in the Spanish girls, significant differences were observed for all the anthropometric variables analyzed, as well as in six of the eleven parameters in Argentine girls linked to adiposity (triceps and suprailiac folds, sum of folds, %GC, perimeter and fat area of the arm). The predictive capacity of the specific risk scores for the obese phenotype also showed population and sex differences. Thus, in the Spanish sample no associations were found in the male sex, but associations were found in practically all the variables in the female sex. The probability of having high subcutaneous fat fold thickness ranged from 3.7 to 5.2 and the probability of excess weight and abdominal obesity was three times higher among women with a high genetic risk score. On the other hand, in the Argentine sample, associations were only found with male sex, for subscapular fold excess fat, which increased 2.3 times among those with higher genetic score. No association was found with nutritional categories in the female sex.

In **conclusion**, the findings of this thesis highlight the different temporality in the manifestation of the amount and distribution of body fat according to sex. Possibly, the earlier female pubertal development causes the earlier expression of the obesity predisposition genotype compared to males, revealing significant anthropometric differences linked to body composition depending on the genetic risk score.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1 PANORAMA DE LA OBESIDAD Y LOS OBJETIVOS DE LA AGENDA 2030

De acuerdo con el último informe de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) publicado en el año 2023, la malnutrición en menores de 5 años ha mejorado a nivel mundial. Así, el bajo peso al nacer disminuyó del 16,6% en el año 2000 al 14,7% en el 2022, mientras que el crecimiento retardado, que mostraba una prevalencia del 33%, descendió al 22,3% en el mismo intervalo. Por otra parte, la desnutrición aguda pasó del 8,7% al 6,8% en dicho periodo. En contraposición, el sobrepeso infantil sufrió un ligero aumento en esos 22 años incrementándose no significativamente del 5,3% al 5,6%. Hay que mencionar que los menores de 5 años con sobrecarga ponderal pertenecen en un 53% a países de bajos y medianos ingresos (FAO et al., 2023).

Según el Atlas Mundial de la Obesidad 2023, entre los 5 y 19 años, la tasa de exceso de peso global (sobrepeso y obesidad) arrojaba en 2020 cifras del 10% en el sexo masculino y del 8% en el femenino (WOF, 2023). Este mismo documento proyecta una importante subida de estas prevalencias que alcanzarán el 20% y el 18% respectivamente en el año 2035. Igualmente, predice que más de la mitad de la población mundial, aproximadamente 4 mil millones de personas, tendrá sobrepeso u obesidad en apenas una década si los sistemas de prevención no mejoran. Como se ha indicado anteriormente, este informe también señala que los países de bajos ingresos, en su mayor parte asiáticos y africanos, van a ser los que experimenten un incremento de obesidad más rápido tanto en población adulta como infantil. Esta situación podría suponer, además de un coste de salud y bienestar personal y colectivo, un impacto económico de casi el 3% del Producto Interior Bruto mundial, siendo la región de las Américas la que sufrirá proporcionalmente los costos más elevados (3,7%). Por ello, la Federación Mundial de Obesidad hace énfasis

en la importancia de tomar medidas urgentes para frenar el avance de la obesidad y sus comorbilidades desarrollando políticas preventivas y tratamientos eficaces (WOF, 2023).

Cabe señalar que los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) no contemplan de manera clara el problema de la obesidad (ONU, 2024). Aunque, en el objetivo número 2, denominado “hambre cero” se menciona la necesidad de reducir el sobrepeso en menores de 5 años hasta alcanzar un 3% para el año 2030, es esta la única alusión a este tipo de malnutrición por exceso a lo largo de todo el documento. A este respecto, Lobstein y Cooper (2020), hacen un importante análisis que destaca los distintos objetivos que se relacionan estrechamente con la obesidad, a pesar de su invisibilidad en el informe. Dichos autores señalan que por lo menos 14 de las 17 metas de los ODS guardan relación directa con la epidemia de la obesidad. Entre ellas se encuentran la salud, la alimentación, la educación, la calidad del agua, la calidad de la tierra y los océanos, la urbanización y el empleo. Por citar alguno de estos puntos, el objetivo número 1 que enuncia “Poner fin a la pobreza en todas sus formas en todo el mundo” está claramente asociado a la obesidad ya que, por ejemplo, en los países más ricos la sobrecarga ponderal es más prevalente en los sectores económicamente desfavorecidos, que restringen su dieta a productos más baratos y saciantes, pero de baja calidad nutricional. En este sentido, según el informe denominado “Alimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España” (ALADINO) el porcentaje de obesidad entre los 6 y 9 años era del 13,7% en aquellos hogares donde los ingresos de la unidad familiar permiten llegar fácilmente a fin de mes, mientras que en aquellos que tienen alguna dificultad asciende al 20,6% (AESAN, 2019).

El objetivo número 5 sobre “Equidad de género” es igualmente importante ya que las mujeres obesas sufren más discriminación que los hombres por su aspecto físico en el entorno laboral y social (Flint et al., 2016; Tyrrell et al., 2016). Por lo que respecta al objetivo número 6 “Garantizar la disponibilidad y la gestión sostenible del agua y el

saneamiento para todos”, es importante recordar que la falta de agua potable en algunas regiones conduce a una mayor ingesta de bebidas azucaradas embotelladas (Mosites et al, 2020; Yang et al., 2017). Por último, los objetivos número 12 “Garantizar modalidades de consumo y producción sostenibles”, número 13 “Tomar medidas urgentes para combatir el cambio climático y sus impactos” y número 15 “Proteger, restaurar y promover el uso sostenible de los ecosistemas terrestres, gestionar de forma sostenible los bosques, combatir la desertificación y detener e invertir la degradación de las tierras y detener la pérdida de biodiversidad” ponen de relieve la necesidad de proteger y restaurar los ecosistemas. Sin embargo, uno de los mayores desastres ecológicos está relacionado con el cultivo de palma de la que se extrae el aceite utilizado en la fabricación de muchos alimentos ultraprocesados, cuyo consumo está fuertemente relacionado con la obesidad (Meijaard et al., 2020). En la misma línea, se puede mencionar el papel que desempeñan ciertas sustancias químicas derivadas de la contaminación ambiental, sobre la regulación endocrina del metabolismo y del tejido adiposo actuando como disruptores hormonales que favorecen el acúmulo de grasa (Darbre, 2017).

1.2 COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD PARA LA SALUD FÍSICA Y MENTAL

De acuerdo con la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad es una compleja enfermedad crónica que se define por una acumulación excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (OMS, 2024). Las complicaciones para la salud que se derivan del exceso de adiposidad se pueden manifestar a corto, medio o largo plazo. El tejido adiposo tiene funciones endocrinas y un mayor acúmulo de grasa conlleva una sobreexpresión de adipocinas proinflamatorias con una disminución de las antiinflamatorias dando lugar a un desequilibrio en la homeostasis sistémica. Todo ello,

provoca un estado inflamatorio crónico de baja intensidad que contribuye al desarrollo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares (Nakamura et al., 2014). La obesidad ya en la infancia y adolescencia se ha asociado con problemas de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, síndrome metabólico y desarrollo temprano de aterosclerosis, condiciones que predicen un mayor riesgo de patologías cardiovasculares en la edad adulta (Herouvi et al., 2013). También se ha asociado con la geometría y función cardíaca como la hipertrofia ventricular izquierda y algunos determinantes de disfunción diastólica (Bartkowiak et al., 2021).

La hipertensión en concreto es una de las comorbilidades más comúnmente asociadas al sobrepeso y la obesidad durante la adolescencia (Kelly et al., 2015). Como ha demostrado un estudio transversal realizado en 549 niñas y 465 niños con edades comprendidas entre los 9 y 16 años, la condición nutricional influía de manera relevante en la expresión de los distintos componentes fisiometabólicos vinculados al síndrome metabólico. Tanto la presión arterial como los niveles de glucosa y colesterol se incrementaron en paralelo al exceso ponderal, la adiposidad relativa y la obesidad abdominal evaluada mediante el índice cintura-talla (Sánchez -Álvarez et al, 2021). Asimismo, otras patologías han sido asociadas con el exceso ponderal en población infantil. Por ejemplo, en un metaanálisis en el que se incluyeron 73.252 infantes se detectó una asociación significativa entre el sobrepeso y la obesidad y el riesgo de asma y sibilancias, siendo mayor el riesgo entre las niñas (Deng et al., 2019). Incluso se ha observado, a edades tan jóvenes, la asociación del exceso de grasa corporal con la enfermedad hepática no alcohólica (Welsh et al., 2013; Wiegand et al., 2010). La sobrecarga ponderal también se relaciona con la apnea obstructiva del sueño (Roche et al., 2020) y problemas musculoesqueléticos derivados de posturas incorrectas ya que el cuerpo altera su equilibrio como respuesta al exceso de peso y tiende a realizar reajustes que compensen las alteraciones posturales (Calcaterra et

al., 2022). Esta circunstancia desemboca en lumbalgia en la infancia y la adolescencia lo que a su vez podría ser un predictor del dolor lumbar en la edad adulta (Ambrosio et al., 2023).

Cada vez existe una mayor evidencia de que el exceso de peso durante el período de crecimiento aumenta la morbilidad y la mortalidad en adultos jóvenes. En niños y adolescentes obesos, se ha reportado un mayor riesgo para enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 e incluso distintos tipos de neoplasias malignas como leucemia, enfermedad de Hodgkin, cáncer colorrectal o cáncer de mama entre otras (Weihrauch-Blüher et al., 2019). En una importante revisión sistemática sobre esta cuestión, Horesh et al. (2021) asociaron significativamente el exceso de peso en edades tempranas con la aparición de enfermedades (diabetes tipo 2, distintos tipos cáncer, cardiovasculares) en adultos de ambos sexos menores de 45 años.

Por otro lado, no son menos importantes ni se pueden obviar, los efectos psicosociales, que se derivan del estigma social de la gordura, porque la baja autoestima, depresión o ansiedad son comunes entre las personas con sobrepeso. A este respecto, en el año 2020 tuvo lugar una conferencia de expertos pertenecientes a diversos organismos mundiales para debatir y reflexionar sobre este tema. Las asociaciones estadounidenses de Endocrinólogos Clínicos, Cirugía Metabólica y Bariátrica y Diabetes, la Asociación para el Estudio de la Diabetes del Reino Unido, la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad, la Federación Internacional para la Cirugía de la Obesidad y los Trastornos Metabólicos, entre otras, firmaron una declaración conjunta de consenso para acabar con el estigma de la obesidad (Rubino et al., 2020). En ella explican que los discursos en los medios de comunicación, en campañas de salud pública, en la política e incluso en la literatura científica, generan un estigma y daño a las personas afectadas, reforzando estereotipos sobre las cualidades de las personas en función de su peso. En relación con

esta cuestión, anteriormente Pont et al. (2017) recopilaron evidencias sobre el estigma que viven los niños, niñas y adolescentes con obesidad, incidiendo en que la vergüenza de verse señalados no hará que las personas obesas se motiven para bajar peso. Más bien al contrario, este tipo de mensajes que deprecian y culpabilizan a los sujetos con obesidad suelen conseguir el efecto contrario, perjudicando seriamente la calidad de vida y la salud mental, sobre todo, de los más jóvenes. Los autores hacen una recopilación de las consecuencias sociales, psicológicas y de salud física que se padecen como consecuencia del estigma del peso. Los efectos son emocionales, favorecen el aislamiento social y empujan a peores resultados académicos. Entre los comportamientos alimentarios adversos se encuentran los atracones y patrones desordenados de alimentación. Además, se ha observado una disminución de la actividad física entre aquellos que están sometidos a burlas o desprecio por su peso corporal. El efecto final suele ser un empeoramiento de la obesidad y la condición tanto física como emocional (Pont et al., 2017).

En la actualidad las redes sociales juegan un papel determinante en la perpetuación del estigma de la obesidad afectando principalmente al público más joven. Hace unos años Lydecker et al., (2016) fueron pioneros en examinar este asunto en la red social X (antiguo Twitter) analizando los 4.596 mensajes publicados en una franja de 4 horas que contenían la palabra "gordo". De todos ellos, el 56,6% fueron comentarios negativos, mientras que el 32,1% se consideraron neutrales. Los temas relacionados con la estigmatización del peso incluían términos como “glotón”, “poco atractivo”, “vago”, “sedentario”, etc. Las mujeres tenían mayor probabilidad de ser mencionadas en *tweets* negativos. En la misma línea, Minadeo y Pope (2022), se propusieron identificar publicaciones relacionadas con la alimentación, nutrición y el peso en la red social TikTok, analizando 1.000 vídeos. Encontraron, entre los temas clave, mensajes sobre el peso, los alimentos para conseguir salud y delgadez siempre recomendados por individuos no especializados en temas

relacionados con la nutrición o la salud. Las autoras concluyeron que la situación descrita puede contribuir al desarrollo de trastornos alimentarios e insatisfacción corporal entre los jóvenes. Como bien señalan Benítez-Brito et al. (2021), la estigmatización de la obesidad es un importante problema a erradicar que vulnera gravemente los derechos de las personas afectadas y que representa un obstáculo para el tratamiento de la misma.

1.3 TRANSICIÓN ALIMENTARIA Y DESENCADENANTES DE LA OBESIDAD

La obesidad es una condición que se incluye en las patologías no transmisibles y aunque obviamente no se trata de una característica contagiosa desde el punto de vista biológico, si lo parece dentro un contexto social obesogénico en el que predominan los alimentos no saludables, el consumismo y la vida sedentaria. El fenómeno de la transición nutricional subyace, sin duda, al aumento de la obesidad a escala global, presentando una serie de características generales con elementos propios de cada región y contexto social. Algunos autores han estudiado en profundidad este proceso, entre ellos, Barry M. Popkin, actualmente profesor emérito de la Universidad de Carolina del Norte. De hecho, fue él quien definió el concepto de Transición Nutricional, como “el estudio de los cambios dinámicos en la ingesta dietética y los patrones y tendencias de actividad física y la obesidad y otras enfermedades no transmisibles relacionadas con la nutrición” y tiene una abundante producción científica sobre el tema. Entre sus trabajos más importantes cabe citar un artículo en el que explora los cambios en los patrones alimentarios y de actividad física en todo el mundo y su relación con el incremento del peso corporal, principalmente en los países empobrecidos (Popkin y Gordon-Larsen, 2004). Igualmente, el libro publicado en el año 2007 que se tituló “El mundo es gordo”, en el que reflexiona sobre las tendencias sociales, económicas y tecnológicas causantes de la transformación

alimentaria, sobre todo en los países en desarrollo. Incide en el papel de los gobiernos y las industrias, que irresponsablemente, contribuyeron al fomento de la obesidad mediante la introducción en el mercado de edulcorantes, aceites y carnes de baja calidad, sin promover el consumo saludable de frutas y verduras (Popkin, 2007).

En muchos otros artículos, el citado autor se ocupa del tema y, entre los más recientes, se puede mencionar una revisión dedicada a la relación entre los sistemas alimentarios y la obesidad en la región de América Latina y el Caribe (Popkin y Reardon, 2018). En dicho trabajo, los autores documentan en profundidad los patrones generales, las tendencias y los meta-condicionantes del cambio de la transición alimentaria. Observan un incremento notable en la ingesta de sodio, azúcar añadido y carbohidratos refinados, así como de postres de pastelería y bebidas azucaradas. De hecho, comentan que el azúcar supera el triple de las recomendaciones diarias de la OMS y que tres de los cinco países con mayor consumo de refrescos se encuentran en América Latina (México, Argentina y Chile). Otros de los alimentos al alza son los ultraprocesados y los aperitivos que contienen grandes cantidades de carbohidratos refinados y sodio. En términos generales en la dieta se ha producido una disminución de los carbohidratos complejos (legumbres, frutas y verduras), y un aumento de los productos de origen animal y grasas totales que ha supuesto un ascenso en las kilocalorías/día per cápita. En la mencionada revisión Popkin y Reardon (2018) mencionan, entre los meta-condicionantes, la liberación de las políticas y el favorecimiento del sector privado, la mejora de la infraestructura y los medios de transporte, que impulsan la deslocalización y la entrada de grandes multinacionales del sector alimentario. También, el auge del desarrollo urbanístico, así como la incorporación de las mujeres al mercado laboral, y el aumento del empleo rural no agrícola. Por último, se enfatiza en la necesidad de implicar a gobiernos y empresas de la industria alimentaria para que comercialicen dietas saludables lo que supone la generación de impuestos y

subsidios selectivos, así como controles de comercialización. Todo ello sin olvidar la importancia de la educación del consumidor.

Los estudios de Patricia Aguirre, investigadora argentina del Instituto de Salud Colectiva de la Universidad Nacional de Lanús (UNLA), tienen un marcado carácter antropológico, y son básicos para comprender el auge de la obesidad en relación con las situaciones geopolíticas, económicas y el avance del capitalismo entre otras cuestiones. Hay que citar obras suyas como “Ricos flacos, gordos pobres. La alimentación en crisis”, “Devorando el planeta: cambiar la alimentación para cambiar el mundo” y “Estrategias de consumo: que comen los argentinos que comen” (Aguirre, 2004, 2005 y 2022). En su análisis esta investigadora no sólo cuestiona la transición que ha desembocado en la situación obesogénica actual, sino que propone nuevas estrategias para aplicar en diferentes niveles, desde los individuos a los estados, que conduzcan a una alimentación más sana y sostenible. Dicha autora, explica como en los hogares pobres, la ingesta calórica se fundamenta en alimentos “rendidores” (pan, fideos, patatas, etc) que son energéticamente densos pero escasos en micronutrientes, lo que conduce a una desnutrición encubierta que combina el crecimiento retardado y el exceso de peso, fenotipo cada vez más frecuente entre los niños y adolescentes latinos. Esta es la conocida doble carga de malnutrición que ha sido estudiada con detalle en distintos países de América Latina (Oyhenart et al., 2008; Corvalan et al., 2017; Bejarano et al., 2019; Salazar-Burgos et al., 2023). En la misma línea, el artículo de Lomaglio (2012) ya observó que en el noroeste de Argentina las poblaciones más pobres llevan una dieta monótona, con elevado consumo de hidratos de carbono, grasas saturadas y azúcar, y escaso de frutas y verduras, al mismo tiempo que se produce una reducción del gasto energético por el abandono progresivo de las actividades ligadas al pastoreo y la agricultura. Esto conduce a un incremento de la

obesidad sin olvidar factores culturales como la percepción de “prosperidad” asociada a la gordura en los sectores de más bajos recursos.

En España, los cambios de dieta que con y desencadenantes en la transición nutricional comienzan a partir de la segunda mitad del siglo XX. Durante el siglo XIX y hasta aproximadamente los años cincuenta, la alimentación estaba condicionada por la carestía de la vida que afectaba a la mayor parte de las clases populares. Como indican Marrodán et al. (2012a), desde 1868 hasta 1958 el gasto en alimentación representaba entre el 65% y el 50% de los ingresos familiares. Con posterioridad dicho gasto fue descendiendo paulatinamente hasta el año 2000, fecha en que supone aproximadamente el 20% del presupuesto. A pesar de que en las tres primeras décadas del siglo XX hubo ciertas mejoras en la alimentación de los españoles, la guerra civil y la posguerra tuvieron un impacto muy negativo sobre la disponibilidad de alimentos. El periodo comprendido entre 1936, año en que se inicia la contienda y 1952 fecha en la que desaparecen las cartillas de racionamiento se conoce como etapa de “hambruna franquista” (Del Arco, 2020). Como indican Segura y Segura (2007) los alimentos más consumidos en España hasta el último tercio del siglo XX eran los cereales, las patatas y las legumbres secas. Poco a poco se fue introduciendo el consumo más frecuente de carne, pescado, frutas y verduras lo que significa que la dieta mediterránea tal y como conocemos hoy en día, no era históricamente el patrón dietético seguido por la mayor parte de los españoles. Además, en España las políticas alimentarias y la contribución de la industria tuvieron un efecto sobre la dieta. Por poner un ejemplo, en los años sesenta la decisión de exportar la mayor producción de aceite oliva elevó el consumo de aceites de girasol y soja. Se priorizó también la exportación de frutas, hortalizas y aceite de oliva porque era más beneficiosa para la industria alimentaria. Para tener una visión más completa y detallada de los

cambios en la alimentación de los españoles desde 1964 hasta el año 2012 se recomienda revisar el artículo de Varela-Moreiras et al. (2013).

Sin lugar a duda, la epidemia de obesidad debe ser analizada en un contexto bio-socio-ecológico, tal como proponen en su artículo de revisión Jebeile et al. (2022). Dichos autores señalan que en el desarrollo y perpetuación de la malnutrición por exceso confluye la predisposición biológica individual con los factores socioeconómicos y ambientales de muy diversos tipos. Entre los aspectos biológicos hay que mencionar la elevada heterogeneidad en la regulación del peso corporal del metabolismo y/o del apetito y la saciedad, que a su vez están fuertemente condicionados genéticamente, como se explicará con mayor detalle más adelante. También los diferentes tipos de tejido adiposo y su localización pueden jugar un papel importante en el desarrollo de comorbilidades asociadas a la obesidad.

Por otro lado, los factores ambientales operan a distintos niveles, desde el medio familiar, comunitario (escuelas, parques, servicios de transportes, disponibilidad de establecimientos de comida etc.), hasta el entorno sociopolítico que se relaciona con elementos legislativos enfocados a la industria alimentaria, subsidios agrícolas o programas preventivos entre otros. La figura 1.1 resume los principales factores obesogénicos y sus niveles de actuación. A este respecto, merece destacarse una revisión realizada por Pereira y Oliveira (2021) sobre la eficacia de las intervenciones dietéticas para prevenir o reducir la obesidad infantil. En dicho trabajo se constató que la mayor parte de estas se centraban en el individuo, en lugar de llevar a cabo cambios relacionados con el entorno que promuevan comportamientos más saludables. En este contexto, habría que regular más eficazmente los mensajes publicitarios que aprovechan la vulnerabilidad de las personas desde el punto de vista biológico, psicológico, sociocultural y económico. Un estudio realizado en España por Montaña-Blasco y Jiménez-Morales (2020) se hace

eco de este problema criticando el enorme gasto que se destina a publicitar bebidas azucaradas y productos con valores nutricionales bajos o inexistentes.

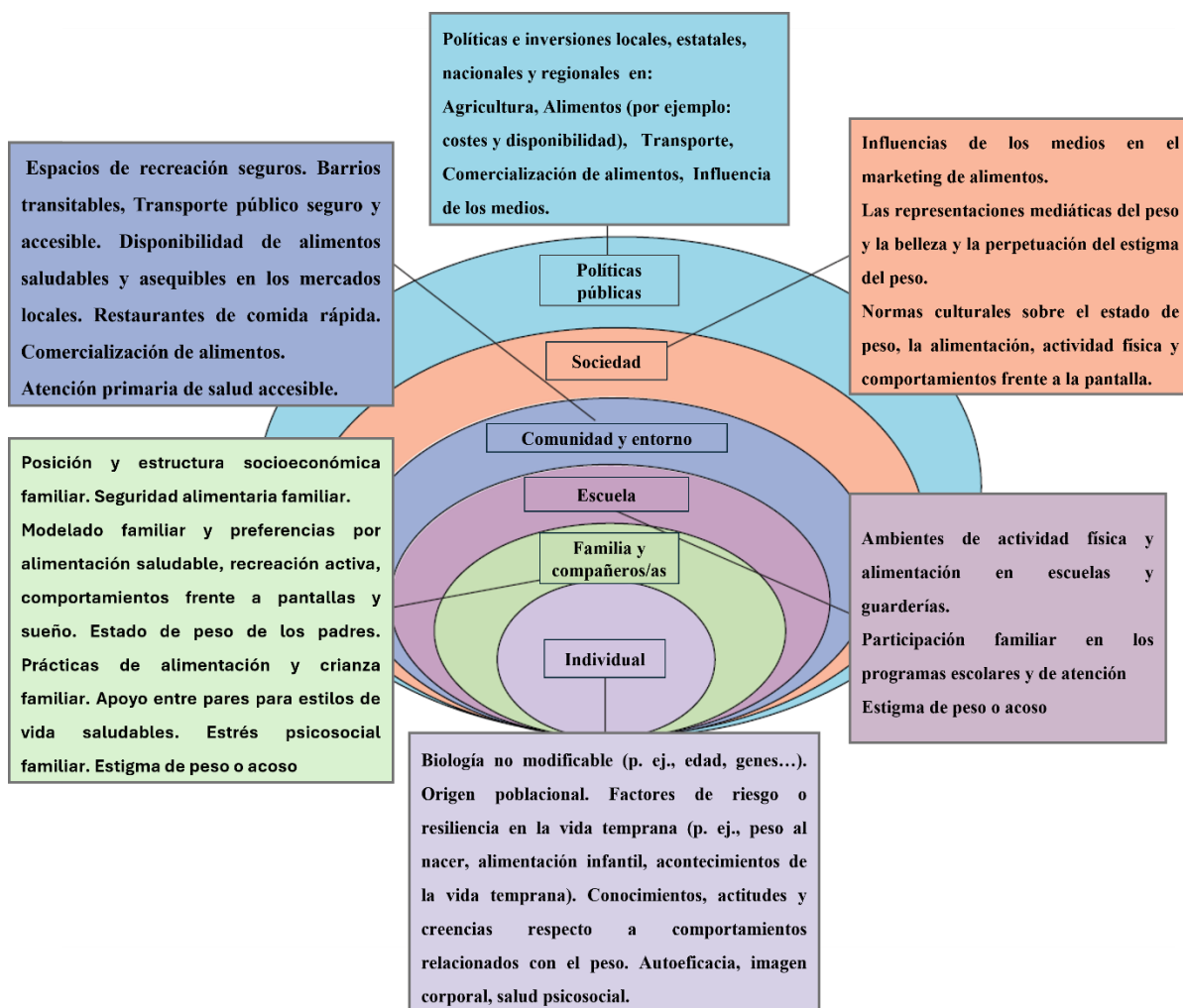


Figura 1.1. Principales determinantes de obesidad en la infancia y adolescencia y niveles de actuación. Figura adaptada de Jebeile et al., 2022.

Todo lo anterior confluye en un entorno obesogénico en el que intervienen el sedentarismo, la actividad física, la calidad del descanso y por supuesto las pautas de alimentación. Ya desde los primeros días de vida, el tipo de lactancia o el momento de introducción de determinados alimentos sólidos pueden ejercer un efecto sobre la aparición de exceso ponderal en la infancia y en edades más tardías (Temples et al., 2016;

Verduci et al., 2014). Los efectos de la dieta son cruciales para el desarrollo de la obesidad, en particular aquellos alimentos más procesados y con mayor contenido en grasas saturadas y azúcar. En este sentido, la revisión llevada a cabo por Calcaterra et al. (2023) reúne y actualiza evidencias sobre la relación entre los ultraprocesados y la obesidad infanto-juvenil tratando de analizar el papel de los sistemas de recompensa operados por el sistema neuroendocrino al consumir estos alimentos.

Particularmente los refrescos son una fuente relevante de azúcares añadidos cuya ingesta ha ido en aumento en países de ingresos medios y bajos, particularmente en América Central y del Sur (Yang et al., 2017). Una importante revisión de este tema es el artículo de Malik y Hu (2022) en el que se evidencia claramente la relación entre el consumo excesivo de estos productos con la obesidad y las patologías asociadas. Los autores detallan los mecanismos biológicos que median dicho proceso entre los que se encuentran el descenso de la saciedad, la adicción al azúcar, los picos rápidos de glucosa e insulina en sangre y la producción úrica entre otros. También, hacen una recopilación de las acciones políticas que se podrían tomar para reducir el consumo de este tipo de bebidas. Entre ellas garantizar el acceso al agua potable y reducir las bebidas embotelladas por razones ambientales y de salud. Otra investigación a destacar en este ámbito es el metaanálisis realizado por Farhangi et al. (2022) a partir de 33 estudios y que incluyó 121.282 escolares analizando el negativo impacto de la ingesta de este tipo de bebidas sobre el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura y el porcentaje de grasa. En relación con el mismo asunto, un metaanálisis de Teng et al. (2019) puso de relieve la eficacia de medidas fiscales como mayores impuestos a las bebidas azucaradas, suponiendo una herramienta eficaz para reducir la compra y la ingesta de estos productos, contribuyendo a la prevención del exceso de peso, la diabetes, y las enfermedades cardiovasculares.

El sedentarismo se ha incrementado de manera notable particularmente como consecuencia del uso excesivo de pantallas y teléfonos móviles desde muy temprana edad (Panadero-Pérez et al., 2019). En una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Fang et al. (2019) en el que se incluyeron 16 estudios sobre población infantil de diversos continentes se observó un incremento del riesgo de exceso ponderal a partir de las dos horas de tiempo total frente a una pantalla. Obviamente, el sedentarismo se asocia a una baja actividad física y puede relacionarse con una mayor ingesta o con el consumo de alimentos menos saludables. En esta línea el trabajo, Le Blanc et al. (2015) analiza conjuntamente esta serie de factores observando en una amplia muestra internacional que los escolares que reportaron más tiempo frente a las pantallas eran menos activos e ingerían mayor cantidad comida rápida. De manera añadida los sujetos participantes pasaban menos tiempo al aire libre y disponían de más televisores en el hogar, concretamente en sus habitaciones.

Sin ninguna duda, la dieta inadecuada y la falta de ejercicio físico son cruciales para el aumento de la grasa y del peso corporal. Sin embargo, frente al mismo ambiente adverso, no todas las personas desarrollan obesidad y es que, como se ha puesto en evidencia a partir de los estudios genómicos, la predisposición al acúmulo de grasa no es igual en todos los sujetos y poblaciones. Cabe decir que la obesidad monogénica provocada por mutaciones únicas, habitualmente de tipo mórbido, es muy poco frecuente y muchas veces se asocia a un determinado síndrome o fenotipo característico (Miguel-Soca et al., 2013; Kleinendorst etl., 2020). De hecho, que la inmensa mayoría de los casos de obesidad responden al efecto sumatorio de alelos de predisposición que tienen un efecto individual relativamente pequeño.

En una revisión realizada por Marrodán et al. (2012b) hace más de 10 años se explicaba con bastante detalle la aportación de los polimorfismos genéticos de un sólo nucleótido

(*Single Nucleotide Polymorphism* o SNP) (a partir de este punto en el texto se utilizará indistintamente el término polimorfismo, variante o el acrónimo SNP(s) para referirse a los polimorfismos de un solo nucleótido) al desarrollo de la obesidad común, que tiene un origen poligénico. La primera vez que se identificó la asociación entre una variante genética con la sobrecarga ponderal en niños y adultos, fue a través de un estudio de asociación de todo el genoma (*Genome-Wide Association Study*, GWAS) el que se analizaron casi 500.000 SNPs en 13 cohortes que incluían un total de 38.759 participantes procedentes de Reino Unido. Se encontró una variante en el primer intrón del gen FTO (*fat mass and obesity-associated*) del cromosoma 16 conocida como rs9939609 que predispone a la diabetes a través de un efecto sobre el IMC, teniendo los individuos homocigotos para el alelo de riesgo 1,67 veces más probabilidad de padecer obesidad que los individuos homocigotos para el alelo alterno (Frayling et al., 2007). Hoy en día, los estudios GWAS y de secuenciación del exoma completo, han identificado cientos de variantes que por separado ejercen un pequeño efecto sobre el peso u otros indicadores antropométricos informativos de cantidad o distribución adiposa. De esta manera, la predisposición a engordar, en un mismo ambiente obesogénico, dependerá del número de SNPs que cada persona acumule en su genoma (Loos, 2018a; Pulit et al., 2018). En contraposición, también se han encontrado algunas variantes de los receptores acoplados a las proteínas G expresados en el cerebro, como la GPR75, que protegen contra la obesidad (Akbari et al., 2021).

Una reciente revisión sistemática en población infantil recopila los principales SNPs identificados hasta el momento en la bibliografía (Zhou et al., 2023). En la figura 1.2, tomada de dicho artículo se representa la asociación estadística de 116 SNPs coligados a 55 genes con los fenotipos de exceso ponderal, adiposidad corporal u obesidad en general.

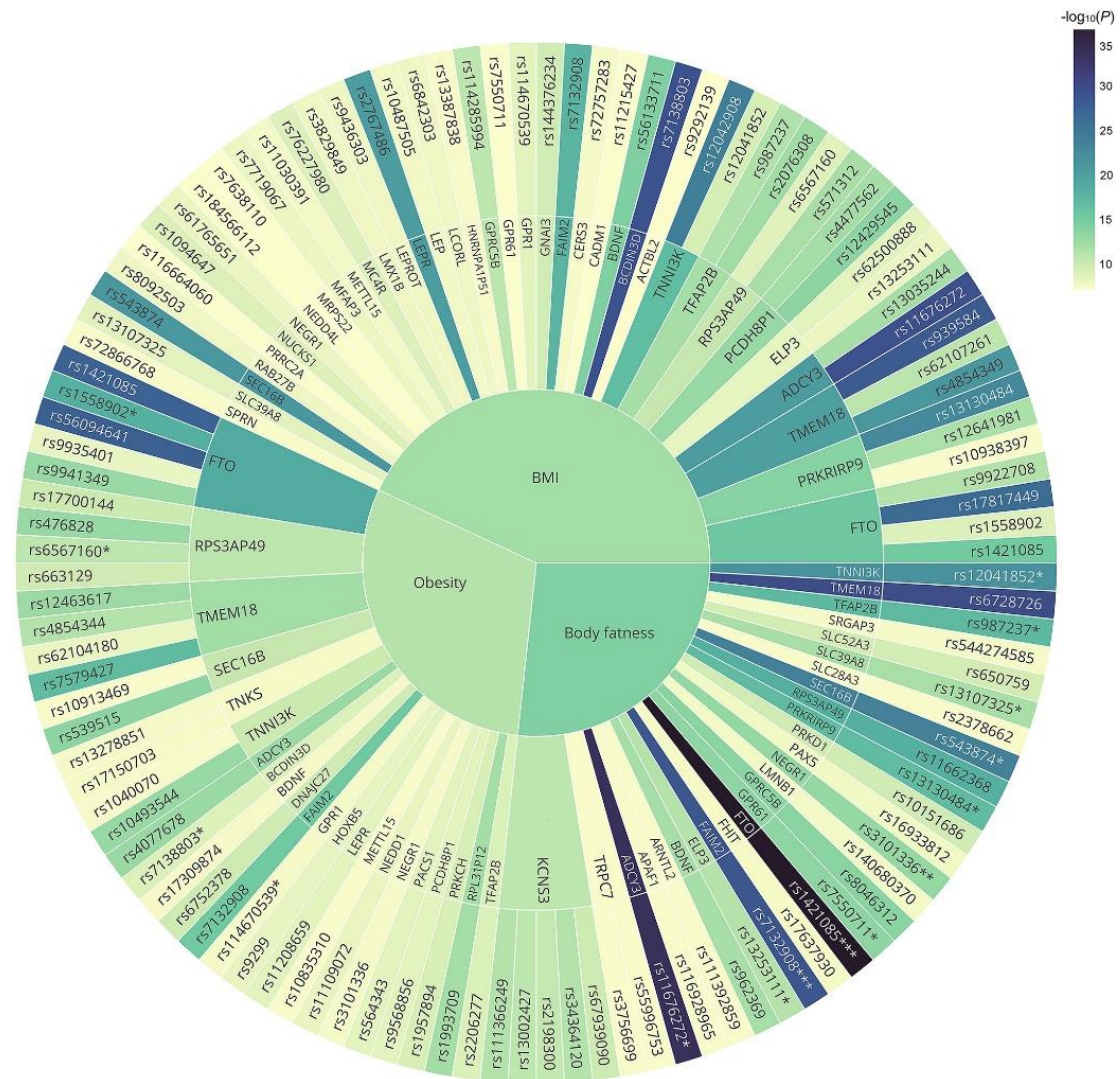


Figura 1.2. Mapa de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) asociados a obesidad severa, índice de masa corporal o adiposidad elevada en población de infantil según una revisión de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) (Zhou et al., 2023)

Los loci asociados con la obesidad general actúan a través de vías metabólicas implicadas en la biología de los adipocitos, en otros mecanismos fisiometabólicos y frecuentemente a nivel cerebral regulando los procesos de control de la apetencia por ciertos alimentos o el control de la saciedad (Llewellyn y Wardle, 2015). En este sentido, resultados recientemente obtenidos por el Grupo de Investigación EPINUT de la Universidad Complutense de Madrid en una muestra de escolares españoles (Calderón et al., 2023a y

2023b), han puesto en evidencia asociaciones fuertes entre el alelo de riesgo del SNP rs1801725 (CASR) y el mayor disfrute de la comida. Los SNPs rs4788099 (SH2B1), rs6857 (NECTIN2) y rs180172 (ADCY3) se asociaron con la velocidad al comer. Asimismo, la respuesta de saciedad se asoció con el SNP rs11676272 (ADCY3) y el rs7566605 (INSIG2) mientras que las conductas emocionales anti-ingesta o de evitación de la comida se asociaron inversamente con los SNP rs1421085 (FTO) y SNP rs987237 (TFAP2B). Estos hallazgos refirman que el condicionamiento genético actúa sobre el comportamiento alimentario ya desde la infancia.

A pesar del gran desarrollo de los estudios GWAS, aún quedan desafíos en el campo de la genética de la obesidad. Por una parte, contrastar el riesgo en las distintas poblaciones y por otra, identificar los genes causales en cada locus, así como el proceso biológico en el que median. Todo ello es vital para la prevención de la obesidad y eventualmente para el desarrollo de potenciales fármacos e intervenciones conductuales para su tratamiento.

1.4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El presente estudio tiene como hipótesis de partida la existencia de dimorfismo sexual en la expresión genética del fenotipo obeso, evaluado por antropometría en población infantil y adolescente.

El objetivo general de la investigación es analizar las diferencias sexuales en la asociación de distintos marcadores genéticos bialélicos, y su combinación como puntuaciones de riesgo poligénico con indicadores antropométricos de exceso y distribución de la grasa corporal. Este objetivo responde a que el grueso de la evidencia científica hasta la actualidad ha analizado la obesidad infantil mediante el índice de masa corporal. Dicho indicador sólo refleja el exceso de peso respecto a la estatura, sin discriminar el

componente adiposo, que realmente define el fenotipo obeso según la Organización Mundial de la Salud. Asimismo, muy pocos trabajos discuten separadamente la expresión genética de la obesidad en función del sexo en edades tempranas.

Todo ello ha sido analizado en dos muestras poblacionales, la española y la argentina, con una relación histórica y biocultural compartida que se refleja parcialmente en su estructura genética. Además, en el caso de la muestra argentina, el análisis de la predisposición genética a la obesidad responde a un vacío en la literatura científica.

De acuerdo con la hipótesis y el objetivo principal se han definido los siguientes objetivos secundarios, para cada muestra poblacional:

1. Caracterizar la manifestación antropométrica en el sexo femenino y masculino del fenotipo obeso poniendo especial énfasis en variables relacionadas con la cantidad y distribución de la adiposidad corporal.
2. Evaluar y comparar las diferencias sexuales en la proporción de individuos con exceso de peso, de grasa corporal total, abdominal y mesobraquial, mediante la utilización de referencias específicas según la edad y el sexo.
3. Describir las frecuencias genotípicas y los alelos de riesgo para 34 polimorfismos de un solo nucleótido asociados a 28 genes distintos que han sido previamente reportados en estudios de asociación genética con el fenotipo obeso.

4. Comparar los promedios de las variables antropométricas entre los sujetos con al menos un alelo de riesgo (heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo) frente a los individuos sin alelo de riesgo para cada uno de los polimorfismos.
5. Elaborar puntuaciones de riesgo genético total con todos los polimorfismos y de puntuaciones específicas para cada población, incluyendo únicamente aquellas variantes que muestren asociación con la antropometría.
6. Comparar los promedios de las variables antropométricas y las categorías nutricionales entre individuos con mayor o menor riesgo genético definido por los percentiles de las puntuaciones construidas.
7. Valorar el efecto aditivo de cada alelo de riesgo sobre las variables antropométricas y comparar el riesgo de exceso de peso o de adiposidad entre los individuos con mayor o menor riesgo genético definido por los percentiles de las puntuaciones construidas.

CAPÍTULO 2: METODOLOGÍA

2.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

2.1.1 Serie Argentina

Esta submuestra consta de 282 escolares (142 niños y 140 niñas) con edades comprendidas entre 6 y 14 años. La edad media fue de $9,36 \pm 2,23$ años. Al dividir la muestra en función de la edad, el grupo prepuberal (considerando entre los 6 a los 10 años) representó el 70,9% de la muestra (niños: 49,5%; niñas: 50,5%). Entre los 11 y los 14 años la proporción de varones fue del 52,4% y de mujeres del 47,6%.

Los sujetos incluidos en este estudio fueron asistentes a tres escuelas públicas ubicadas en el casco urbano y en la periferia de la ciudad de La Plata, provincia de Buenos Aires. La escuela N° 40 en el Centro Comunal Altos de San Lorenzo, al este del casco fundacional, zona en la que existen ocho asentamientos informales donde el 38% de la población no tiene acceso a ningún servicio básico como agua corriente, luz, gestión residuos etc., mientras que únicamente el 8% de los residentes disfrutaban de los mismos (figuras 2.1 a la 2.3). La escuela N°41 se encuentra situada al sudoeste del casco fundacional en la jurisdicción del centro comunal de San Carlos. Las familias residentes tienen un nivel socioeconómico bajo o muy bajo y el 67% de ellas no tienen acceso a ningún servicio básico. Por último, la escuela N°43 se sitúa próxima al centro geográfico y comercial de la ciudad donde existe una cobertura total de todos los servicios básicos y el nivel socioeconómico de las familias es medio o medio-alto.

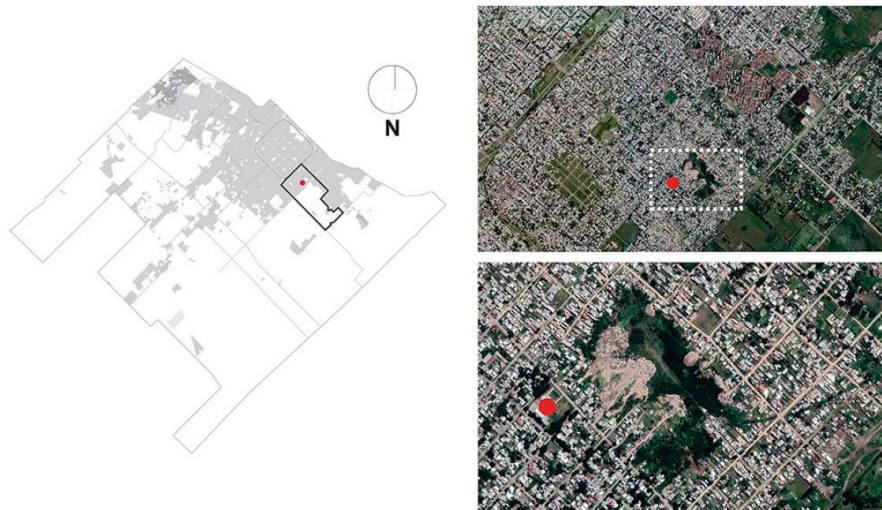


Figura 2.1: Ubicación de la Escuela N° 40, situada en el centro comunal los Altos de San Lorenzo. Mapa y fotografía obtenidos de Cesani y Oyhenart (2021).



Figura 2.2: Ubicación de la Escuela N°41, situada en el centro comunal San Carlos. Mapa y fotografía obtenidos de Cesani y Oyhenart (2021).



Figura 2.3: Ubicación de la Escuela N°43, situada en el casco urbano de La Plata. Mapa y fotografía obtenidos de Cesani y Oyhenart (2021).

2.1.2 Serie Española

Se ha contado con 491 escolares españoles de ambos sexos (288 varones y 203 mujeres) con edades comprendidas entre los 6 y 16 años. La edad media de la muestra fue de $10,81 \pm 2,92$ años. La proporción de individuos que se encontraban en edad prepuberal (grupo de edad entre los 6 y 10 años) fue del 45,2% (siendo el 63,5% niños y el 36,5% niñas), mientras que en el grupo de edad puberal (considerando aquellos individuos entre los 11 y 16 años) representó el 54,8% (varones: 54,5% y mujeres: 45,4%).

Los sujetos del estudio fueron reclutados en centros docentes públicos y privados de la Comunidad de Madrid. En concreto, pertenecían a los Colegios de Educación Infantil y Primaria (CEIP) de carácter público “Ciudad de Valencia” en el Distrito Municipal de Villa de Vallecas, “San Juan Bautista” en el distrito de Ciudad Lineal, “Giner de los Ríos” en el distrito de Entrevías, “Clara Campoamor” en Alcorcón, “Teresa de Calcuta” en San Sebastián de los Reyes y “María Moliner” en Parla. Asimismo, participaron alumnos de los colegios concertados “Gredos San Diego” en el distrito de Vallecas, “Torrente Ballester” en Parla, y “J. H. Newman” del distrito San Blas Canillejas. También se

recolectaron datos en diferentes polideportivos dependientes de la concejalía de Deportes del Ayuntamiento de Parla (“La Cantueña”, “Julián Besteiro”, “El Nido” y “Supera Este”).

2.2 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo comenzó vinculado al proyecto de investigación denominado “La alimentación y la actividad física clave para la prevención de la obesidad en escolares predispuestos genéticamente” (PR41/17-21008), financiado en la IX convocatoria de ayudas a la investigación de la Cátedra Real Madrid de la Universidad Europea. Se ha desarrollado en el ámbito del grupo de investigación “Valoración de la Condición Nutricional en las Poblaciones Humanas y sus Aplicaciones Clínicas, Epidemiológicas y de Promoción de la Salud” EPINUT-UCM (Referencia 920325) con la colaboración de la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA) y del laboratorio de Investigaciones de Ontogenia y Adaptación “Dra. Evelia Edith Oyhenart” (LINOA) de la Universidad Nacional de la Plata, Argentina.

Se cuenta con el informe favorable del Comité de Ética de la Universidad Complutense de Madrid dependiente del Hospital Universitario Clínico San Carlos. Se ha respetado la normativa de Helsinki, dictada por la Asociación Médica Internacional (WMA, 2013), que especifica los principios éticos para la realización de investigaciones de carácter biomédico en seres humanos e igualmente, se ha acatado la Ley de Protección de Datos Personales vigente (Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre). Para la inclusión en el estudio se requirió el consentimiento informado de los padres/madres o tutores (anexo 1), así como el asentimiento de los participantes. Toda la información fue anonimizada y

desagregada para evitar la identificación de los sujetos y con posterioridad a su tratamiento custodiada por la dirección del grupo de investigación EPINUT.

2.3 EVALUACIÓN ANTROPOMÉTRICA.

Para las evaluaciones antropométricas se han seguido las técnicas recomendadas por la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (Cabañas y Esparza, 2009) y el Programa Internacional de Biología (Weiner y Lourie, 1981) midiendo el lado izquierdo en aquellas variables bilaterales, ya que es el menos afectado por la actividad diaria o el gesto deportivo. Los aparatos empleados estaban homologados y fueron calibrados periódicamente. Se tomaron dimensiones informativas del tamaño y composición corporal con interés desde el punto de vista del diagnóstico nutricional. Todas las medidas se efectuaron estando el sujeto con la menor cantidad de ropa posible.

2.3.1. Medidas directas

Estatura (cm)

Esta medida se tomó con un antropómetro vertical marca GPM de un 1 mm de precisión, estando el sujeto descalzo, en posición de atención antropométrica y la cabeza ubicada en el plano de Frankfort (línea horizontal paralela al suelo que pasa por el trago de la oreja y el borde inferior de la órbita).

Peso (kg)

Se midió con una báscula digital marca TANITA y con una precisión de 100 gramos, estando el sujeto descalzo.

Perímetros (cm)

Las circunferencias corporales se tomaron con una cinta antropométrica marca Holtain de precisión 1mm. El perímetro del brazo (PB) se midió a nivel intermedio entre el acromion del hombro y el punto radial del codo. El perímetro del brazo contraído (PBC) se midió al mismo nivel que el perímetro del brazo relajado, pero con el brazo flexionado y formando un ángulo de unos 45°, mientras el sujeto con el puño realiza una contracción del bíceps. El perímetro umbilical de la cintura (PUC) se tomó con la cinta a la altura del ombligo o punto medio de la cicatriz umbilical y el perímetro de la cadera (PCAD) a nivel de los trocánteres mayores del fémur. El perímetro del cuello (PCU) colocando la cinta antropométrica en el margen inferior de la prominencia laríngea y de manera perpendicular al eje longitudinal del cuello con el sujeto de pie y la cabeza en el plano de horizontal (Luo et al., 2017). El perímetro de la pantorrilla (PPA) es la circunferencia horizontal máxima a ese nivel. También se tomó el perímetro del muslo (PMUS) a nivel medio entre la espina ilíaco anterosuperior y el borde superior de la rótula.

Por último, se tomaron las medidas de dos diámetros biepicondilares óseos. El diámetro del húmero como la distancia entre los cóndilos del húmero tomado con el calibre estando el brazo y el antebrazo un ángulo recto y el diámetro del fémur como la distancia entre los cóndilos distales de este hueso medida con el calibre estando el sujeto sentado con las rodillas dobladas en ángulo recto y los pies apoyados en una superficie plana.

Pliegues adiposos subcutáneos (mm)

Se midieron empleando un adipómetro marca Holtain con precisión 0.2 mm y presión constante de 10 gramos/mm². Se localizaron a nivel tricipital, bicipital, subescapular, supraíliaco y de la pantorrilla. El pliegue del tríceps se tomó en la parte posterior del brazo a nivel mesobraquial en el mismo punto que el perímetro del brazo. El pliegue del bíceps se midió con idéntica localización, pero en la cara anterior del brazo. El pliegue

subescapular se localizó por debajo del borde inferior de la escápula formando un ángulo de 45° con el plano horizontal. El pliegue suprailíaco se tomó en el punto de corte formado por dos líneas, una la que se traza horizontalmente paralela al suelo y a nivel del borde superior del íleon en el coxal y otra que va desde la espina ilíaca anterosuperior al borde de la axila. Por último, el pliegue de la pantorrilla se tomó en la cara interna de la pierna al mismo nivel donde se ha medido el perímetro.

2.3.2. Medidas derivadas de tamaño y composición corporal

A partir del peso y la estatura se estimaron el índice de masa corporal (IMC) y el índice de masa triponderal (IMT). El primero se calcula mediante la expresión $IMC = \text{peso (kg)}/\text{estatura (m}^2\text{)}$ y el segundo mediante la fórmula $IMT = \text{peso (kg)}/\text{estatura (m}^3\text{)}$. El IMC es, quizá, el más utilizado para la valoración de la condición nutricional y fue inicialmente descrito por Adolph Quetelet en el año 1869, aunque su denominación actual corresponde a Keys et al. (1972). Por lo que respecta al IMT se trata de un indicador propuesto recientemente por Peterson et al. (2017) y que se incluye en el presente trabajo porque de acuerdo con dichos autores presenta mayor concordancia con los niveles de grasa corporal que el IMC, sobre todo en población infantil y adolescente.

Como indicadores de la distribución de la grasa se estimaron el índice-cintura cadera (ICC = $PUC / PCAD$) y el índice cintura-talla (ICT = $PUC/\text{estatura}$). Este último cociente es particularmente útil para la identificación del sobrepeso y obesidad abdominal infantil como pusieron de relieve Marrodán et al. (2013). El último indicador calculado fue el índice cintura-muslo (ICM) que fue propuesto por Zannolli et al. (1995), que expresa la relación entre la adiposidad troncal y la periférica, al dividir el PUC entre el PMUS.

A partir de los pliegues adiposos se calculó el sumatorio de los mismos, así como la densidad corporal (D) de acuerdo con las expresiones propuestas por Brook (1971) y Durnin y Rahaman (1967) que se adaptan al sexo y grupo de edad en población infantil y adolescente, y que se detallan seguidamente:

Edad \leq 11 años (Brook, 1971):

Varones: $D = 1,1690 - 0,0788 * \log (\text{bíceps} + \text{tríceps} + \text{subescapular} + \text{suprailíaco})$

Mujeres: $D = 1,2063 - 0,0999 * \log (\text{bíceps} + \text{tríceps} + \text{subescapular} + \text{suprailíaco})$

Edad \geq 12 años (Durnin y Rahaman, 1967):

Varones: $D = 1,1533 - 0,0643 * \log (\text{bíceps} + \text{tríceps} + \text{subescapular} + \text{suprailíaco})$

Mujeres: $D = 1,1369 - 0,0598 * \log (\text{bíceps} + \text{tríceps} + \text{subescapular} + \text{suprailíaco})$

Obtenida la D, se estimó el porcentaje de grasa corporal (%GC) mediante la ecuación descrita por Siri (1961), que ha sido aplicada en la bibliografía científica no sólo en población adulta sino también en edad infantil y juvenil (Marrodán y González-Montero de Espinosa, 2018), mediante la expresión:

$$\%GC (\text{Siri}) = [(4,95 / D)] - 4,50] * 100.$$

Asimismo, se calculó la Masa Grasa (kg) utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Masa grasa (kg)} = [\text{peso (kg)} * \%Grasa] / 100.$$

Finalmente, la Masa libre de Grasa (kg), se obtuvo restando la masa grasa (kg) al peso total (kg).

Combinando el perímetro del brazo con el pliegue tricípital, es posible estimar la composición corporal a nivel mesobraquial: área total del brazo (ATB), área magra (AMB) y área grasa (AGB), aplicando las fórmulas publicadas inicialmente por Gurney y Jellife (1973) y popularizadas por Frisancho (1990) y que se describen seguidamente:

$$ATB = [PB \text{ (cm)}]^2 / (4 * \pi)$$

$$AMB = [PB \text{ (cm)} - [\text{pliegue tricípital (cm)} * \pi]]^2 / (4 * \pi)$$

$$AGB = ATB - AMB.$$

Con el objetivo de relativizar el componente adiposo respecto al resto de componentes del brazo se calculó el índice adiposo braquial (IAB), que se obtiene mediante la siguiente expresión matemática: $IAB = (AGB/ATB) * 100$.

Se ha estimado también el somatotipo, dimensión derivada que integra tamaño, forma y composición corporal dando una idea general del fenotipo antropométrico. Se trata de una técnica que fue descrita por Carter y Heath (1990) y que permite definir el tipo físico de un sujeto a partir de tres componentes denominados endomorfia (EN), mesomorfia (ME) y ectomorfia (EC), que reflejan respectivamente el desarrollo alcanzado por los tejidos que se derivan de las capas embrionarias *endo*, *meso* y *ectodermo*. El primer componente (EN) expresa los niveles de adiposidad, el segundo (ME) la importancia relativa del tejido musculoesquelético y el tercer componente (EC) da una idea de la linealidad corporal ya que se fundamenta en una relación peso/talla. Las fórmulas matemáticas que permiten el cálculo de cada uno de los citados componentes son las siguientes:

- **Endomorfia (EN)** = $- 0,7182 + [0,1451 * X - 0,00068 * X^2 + 0,0000014 * X^3]$;

Siendo la variable X el sumatorio del pliegue tricipital, el subescapular y el suprailíaco corregidos para la estatura. La variable X se determina mediante:

$$X = \frac{[\text{pl. tríceps} + \text{pl. subescapular} + \text{pl. suprailíaco (mm)}] * 170,18}{\text{Estatura (cm)}}.$$

- **Mesomorfia (ME)** = $[[0,858 * \text{diámetro del húmero (cm)}] + [0,601 * \text{diámetro del fémur (cm)}] + [0,188 * \text{PBCcorr}] + 0,161 * \text{PPAcorr}] - [0,131 * \text{Estatura (cm)}] + 4,5$

siendo el PBCcorr el PBC corregido, es decir la medida del PBC a la que se resta el valor del pliegue tricipital expresado en cm y donde el PPAcorr es el PPA al que se resta el pliegue de la pantorrilla (cm).

- **Ectomorfia (EC)**, relaciona el peso con la estatura mediante un índice ponderal (IP) que se calcula mediante la siguiente fórmula: $IP = \frac{\text{estatura (cm)}}{\sqrt[3]{\text{peso (kg)}}}$.

- Si el $IP \geq 40,75$, entonces la $EC = (IP * 0,732) - 28,58$

- Si el IP está entre 38,28 y 40,75 entonces $EC = (IP * 0,463) - 17,63$

- Si el $IP \leq 38,28$ entonces $EC = 0,1$.

2.3.3. Diagnóstico nutricional

Para diagnosticar la condición nutricional o el grado de adiposidad se han utilizado diversas referencias. Se han empleado los puntos de corte de Cole et al. (2000; 2007) para clasificar a los individuos según su IMC en función del sexo y la edad en las categorías de insuficiencia ponderal, normopeso, sobrepeso y obesidad (tabla 2.1). Igualmente, se

estableció una clasificación del estatus ponderal calculando los valores de desviación estandarizada (Z-score) del IMT de cada escolar respecto de la referencia del estudio “*The Barcelona longitudinal growth study*” publicados por Carrascosa et al. (2018) (tabla 2.2). Para calcular el Z-score se empleó la siguiente fórmula: $Z\text{-score} = (\text{IMT} - \text{Media}) / \text{DE}$, donde el IMT es el valor real de cada sujeto de la muestra y la media y desviación estándar (DE) son los valores reportados en la referencia para los escolares de su misma edad y sexo. Finalmente, el estado nutricional a partir del IMT se clasificó aplicando los puntos de corte de Z-score recomendados por la OMS para otras variables antropométricas como el IMC (De Onis et al; 2007). Según eso, se consideró sin exceso de peso cuando el IMT $z\text{-score} < +1$; sobrepeso: IMT $z\text{-score}$ entre +1 y +2 y obesidad: IMT $z\text{-score} > +2$.

Tabla 2.1. Puntos de corte del índice de masa corporal para la clasificación de la condición nutricional según sexo y edad*.

Sexo	Edad (años)	Severo Bajo Peso	Moderado Bajo Peso	Ligero Bajo Peso	Sobrepeso	Obesidad
Varones	6	12,45	13,10	14,04	17,71	20,23
	7	12,41	13,09	14,08	18,16	21,09
	8	12,45	13,17	14,24	18,76	22,17
	9	12,57	13,34	14,49	19,46	23,39
	10	12,66	13,87	15,16	20,20	24,57
	11	13,03	13,87	15,16	20,89	25,58
	12	13,37	14,25	15,58	21,56	26,43
	13	13,83	14,74	16,12	22,27	27,25
	14	14,35	15,28	16,69	22,96	27,98
	15	14,86	15,82	17,26	23,60	28,60
	16	15,36	16,34	17,80	24,19	29,14
Mujeres	6	12,28	12,90	13,82	17,53	20,08
	7	12,27	12,95	13,93	18,03	21,01
	8	12,37	13,08	14,14	18,69	22,18
	9	12,53	13,29	14,43	19,45	23,46
	10	12,78	13,59	14,81	20,29	24,77
	11	13,15	14,01	15,32	21,20	26,05
	12	13,65	14,56	15,93	22,14	26,05
	13	14,20	15,14	16,57	22,98	28,20
	14	14,75	17,72	17,18	23,66	28,87
	15	15,25	16,22	17,69	24,17	29,29
	16	15,63	16,62	18,09	24,54	29,56

* Valores de referencia sacados de los estudios de Cole et al., 2007 y Cole et al., 2000.

Tabla 2.2. *Valores de referencia para el índice de masa triponderal utilizados para categorizar la condición nutricional según edad y sexo*.*

Edad (años)	Varones	Mujeres
6	13,6 ± 1,3	13,6 ± 1,3
7	13,1 ± 1,3	13,2 ± 1,4
8	12,9 ± 1,4	13,0 ± 1,4
9	12,8 ± 1,5	12,8 ± 1,5
10	12,7 ± 1,5	12,7 ± 1,5
11	12,6 ± 1,6	12,5 ± 1,6
12	12,5 ± 1,6	12,3 ± 1,5
13	12,3 ± 1,6	12,2 ± 1,5
14	12,1 ± 1,6	12,3 ± 1,4
15	11,9 ± 1,4	12,4 ± 1,4
16	11,9 ± 1,3	12,4 ± 1,3

*Tomados de Carrascosa et al. (2018)

Por lo que respecta al PUC se han utilizado las tablas y curvas percentilares publicadas por Marrodán et al. (2020) para sujetos con edades comprendidas entre los seis y dieciocho años con origen español y latinoamericano, considerando el exceso de grasa abdominal valores por encima del P90 (tabla 2.3). En cuanto al ICT se aplicaron los puntos de corte de Marrodán et al. (2013) que establecen la existencia de exceso de grasa abdominal si el ICT se encuentra entre 0,48 y 0,50 en las niñas y entre 0,48 y 0,51 en los niños, mientras que se considera obesidad abdominal a partir de un $ICT \geq 0,50$ en el sexo femenino e $ICT \geq 0,51$ en los varones. Estos puntos aplicaron para los menores con edades comprendidas entre los seis y los catorce años. Para aquellos sujetos con edades superiores se aplicó el punto de corte propuesto por Hsieh y Muto (2005), considerándose obesidad abdominal cuando este índice era igual o superior a 0,5.

Tabla 2.3. Percentiles para el perímetro umbilical de la cintura para categorizar la obesidad abdominal según su sexo y edad*.

Edad (años)	Varones			Mujeres		
	P90	P95	P97	P90	P95	P97
6	68,5	73,5	77,7	67,9	72,3	75,8
7	71,9	77,5	82,4	70,8	75,5	79,2
8	75,3	81,5	86,8	73,9	78,8	82,7
9	78,5	85,0	90,6	77,1	82,3	86,2
10	81,2	87,9	93,5	80,2	85,4	89,3
11	83,6	90,1	95,4	82,6	87,6	91,3
12	85,6	91,9	96,8	84,0	88,7	92,2
13	87,3	93,1	97,7	84,8	89,2	92,3
14	88,6	94,0	98,1	85,3	89,4	92,2
15	89,6	94,6	98,4	85,8	89,6	92,2
16	90,3	95,1	98,6	86,4	90,0	92,5

*Valores de referencia sacados de Marrodán et al. (2020).

Respecto a los pliegues adiposos, se emplearon las referencias percentilares de Marrodán et al. (2017) (tablas de 2.4 a 2.7) y para categorizar el %GC se utilizaron las referencias de Marrodán et al. (2006), que considera la adiposidad relativa alta por encima del P90 y muy alta cuando supera el P97 (tabla 2.8). Por último, se utilizaron las referencias de Addo et al. (2017) para el PB y el AGB (tablas 2.9 y 2.10).

Tabla 2.4. Percentiles del pliegue bicipital para categorizar la adiposidad según sexo y edad*.

Edad (años)	Varones			Mujeres		
	P90	P95	P97	P90	P95	P97
6	10,70	13,04	14,92	11,70	13,84	15,44
7	11,82	14,55	16,74	12,27	14,58	16,32
8	13,05	16,15	18,65	13,26	15,78	17,68
9	13,95	17,31	20,03	14,04	16,69	18,68
10	14,52	18,05	20,92	14,55	17,24	19,24
11	14,66	18,26	21,18	14,84	17,50	19,46
12	14,04	17,51	20,34	14,90	17,48	19,37
13	12,94	16,16	18,80	14,66	17,13	18,93
14	11,99	14,99	17,44	14,25	16,61	18,33
15	11,73	14,65	17,04	13,99	16,28	17,95
16	12,08	15,04	17,46	13,93	16,21	17,86

*Valores de referencia sacados de Marrodán et al. (2017).

Tabla 2.5. Percentiles del pliegue tricípital para categorizar la adiposidad según sexo y edad**.

Edad (años)	Varones			Mujeres		
	P90	P95	P97	P90	P95	P97
6	15,62	18,01	19,73	16,36	18,52	20,03
7	17,13	19,79	21,71	17,20	19,53	21,16
8	18,46	21,36	23,45	18,32	20,81	22,56
9	19,26	22,30	24,50	19,20	21,78	23,59
10	19,76	22,92	25,21	19,90	22,50	24,32
11	20,05	23,33	25,70	20,57	23,17	24,98
12	19,90	23,24	25,67	21,23	23,84	25,64
13	19,40	22,74	25,18	21,73	24,33	26,12
14	18,76	22,04	24,46	21,99	24,57	26,34
15	18,50	21,75	24,14	22,20	24,77	26,53
16	18,61	21,83	24,21	22,45	25,02	26,78

*Valores de referencia sacados de Marrodán et al. (2017).

Tabla 2.6. Percentiles del pliegue subescapular para categorizar la adiposidad según sexo y edad*

Edad (años)	Varones			Mujeres		
	P90	P95	P97	P90	P95	P97
6	11,96	15,45	18,87	13,54	17,31	20,75
7	13,76	18,23	22,70	14,75	18,95	22,76
8	15,54	20,87	26,24	16,07	20,61	24,69
9	16,86	22,70	28,49	17,17	21,83	25,93
10	17,74	23,71	29,48	18,24	22,87	26,81
11	18,24	24,02	29,41	19,19	23,63	27,29
12	18,18	23,44	28,15	19,78	23,91	27,20
13	17,71	22,28	26,22	19,90	23,65	26,55
14	17,30	21,24	24,50	19,74	23,14	25,70
15	17,38	20,89	23,69	19,65	22,79	25,11
16	17,86	21,10	23,60	19,72	22,67	24,82

*Valores de referencia sacados de Marrodán et al. (2017).

Tabla 2.7. Percentiles del pliegue suprailíaco para categorizar la adiposidad según sexo y edad*

Edad (años)	Varones			Mujeres		
	P90	P95	P97	P90	P95	P97
6	13,76	18,35	22,64	16,19	20,73	24,58
7	16,15	21,55	26,48	17,71	22,52	26,52
8	18,88	25,07	30,54	19,49	24,56	28,66
9	21,13	27,80	33,53	21,22	26,40	30,49
10	22,85	29,77	35,55	22,96	28,16	32,16
11	23,97	30,89	36,57	24,12	29,13	32,91
12	23,67	30,19	35,46	24,33	28,98	32,42
13	22,47	28,35	33,04	23,84	28,10	31,20
14	21,32	26,58	30,74	23,25	27,18	30,02
15	20,97	25,83	29,61	23,04	26,79	29,47
16	21,36	25,97	29,52	23,19	26,84	29,44

*Valores de referencia sacados de Marrodán et al. (2017).

Tabla 2.8. Percentiles del % de grasa corporal para categorizar la adiposidad relativa según sexo y edad*

Edad (años)	Varones		Mujeres	
	P90	P97	P90	P97
6	15,48	20,90	25,82	30,11
7	17,68	21,47	26,93	28,02
8	19,04	21,67	28,55	28,92
9	19,05	21,02	28,11	30,83
10	22,40	24,03	28,63	31,32
11	22,00	26,42	28,25	32,12
12	25,25	28,81	30,86	34,99
13	26,75	30,64	32,42	37,32
14	25,98	29,22	33,84	37,81
15	25,86	29,96	34,16	37,87
16	25,65	30,33	33,18	37,19

*Valores de referencia sacados de Marrodán et al. (2006).

Tabla 2.9. Percentiles empleados como puntos de corte para categorizar el perímetro del brazo según sexo y edad*

Varones				Mujeres		
Edad (años)	P90	P95	P97	P90	P95	P97
6	20,6	21,8	22,7	20,9	22,1	23,1
7	21,6	23,0	24,1	21,9	23,3	24,4
8	22,8	24,4	25,7	23,2	24,9	26,2
9	24,1	25,9	27,3	24,6	26,4	27,8
10	25,1	27,3	28,9	25,7	27,6	29,1
11	26,6	28,6	30,2	27,1	29,1	30,7
12	27,9	30,0	31,5	28,6	30,7	32,3
13	29,4	31,4	32,9	29,7	31,9	33,5
14	30,9	32,8	34,8	30,4	32,6	34,3
15	32,1	33,9	35,3	31,0	33,2	34,8
16	33,0	34,8	36,1	31,3	33,5	35,2

*Valores de referencia sacados de Addo et al. (2017).

Tabla 2.10. Percentiles del área grasa del brazo para categorizar la adiposidad mesobraquial según sexo y edad*

Varones				Mujeres		
Edad (años)	P90	P95	P97	P90	P95	P97
6	11,2	13,7	15,7	13,5	16,2	18,5
7	12,6	15,6	18,2	15,2	18,5	21,3
8	14,6	18,3	21,5	18,0	22,2	25,7
9	17,2	21,8	25,7	20,9	26,0	30,2
10	20,2	25,7	30,4	23,2	28,9	33,6
11	22,4	28,8	34,1	25,5	31,7	36,8
12	23,0	29,7	35,2	27,9	34,7	40,1
13	23,0	29,7	35,3	30,7	37,9	43,7
14	23,3	30,0	35,7	33,2	40,8	46,9
15	23,9	30,8	36,5	35,4	43,3	49,6
16	24,4	31,3	36,9	36,9	45,1	51,5

*Valores de referencia sacados de Addo et al. (2017).

2.4 DIAGNÓSTICO GENÉTICO

2.4.1 Selección de los Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)

Para la selección de los SNPs se realizó una revisión de la literatura científica en distintos buscadores, particularmente en la base de *PubMed del National Center for Biotechnology Information* (NCBI, 2024). Se revisaron artículos científicos sobre asociación de polimorfismos con distintas variables antropométricas (especialmente con IMC al ser el indicador más común). Particularmente, se buscaron estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), ya que han impulsado de manera significativa el entendimiento de la contribución genética a fenotipos complejos como la obesidad infantil, aunque muchos de los mecanismos moleculares subyacentes a estas variantes de riesgo siguen sin estar claros (Littleton et al., 2020). En este tipo de estudios, de hipótesis libre, podemos identificar variantes de riesgo distribuidas por todo el genoma que están asociadas con niveles de significación muy elevados con algún rasgo del fenotipo obeso. Consecuentemente, muchos de los polimorfismos analizados en este trabajo se han identificado a partir de un metaanálisis de GWAS sobre el IMC en población infantil llevado a cabo por Felix et al. (2016) en el que se incluyeron 35.668 menores en la fase inicial y 11.873 en la fase posterior de replicación. En total, quince loci alcanzaron la significación a lo largo de todo el genoma con un valor de $p < 5 \times 10^{-8}$, siendo tres de ellos nuevas aportaciones a la ciencia (rs13253111 cerca de ELP3, rs8092503 próximo a RAB27B y rs13387838 cerca de ADAM23). Los doce restantes ya habían sido previamente identificados en los siguientes genes o próximos a ellos: ADCY3, GNPDA2, TMEM18, SEC16B, FAIM2, FTO, TFAP2B, TNNI3K, MC4R, GPR61, LMX1B y OLFM4. En la presente tesis se analizaron todos estos SNPs, excepto el correspondiente al gen TNNI3K, debido a que hubo que reducir el número de ensayos para poder ajustarnos al presupuesto del proyecto.

Otro importante metaanálisis de GWAS que se tuvo en cuenta fue el de Lu et al., (2016). Este estudio incluyó a 100.716 individuos, y fue realizado con el objetivo de dilucidar parte de la base genética de la adiposidad y su asociación con el riesgo cardiometabólico. En el mismo, se encontraron doce loci con significación en todo el genoma ($p < 5 \times 10^{-8}$) vinculados al %GC, siendo cuatro nuevos hallazgos situados en o cerca de los genes: COBLL1/GRB14, IGF2BP1, PLA2G6 y CRTCL1. De estos, se incorporaron todos excepto IGF2BP1, por las mismas razones comentadas anteriormente. El resto de SNPs reportados por Lu et al. (2016) también se pudieron incorporar en la presente tesis y estaban relacionados con los genes SPRY y TUFM y el rs6857 que se asocia con distintos genes (NECTIN2/ TOMM40).

Dada la importancia que tiene la actividad física en la composición corporal tanto en población adulta (Correa-Rodríguez et al., 2016) como infanto-juvenil (Abbott y Davies, 2004; Joensuu et al., 2018), también se quiso seleccionar algunos polimorfismos que se hubieran asociado a este factor del estilo de vida en estudios GWAS. El primer trabajo sobre actividad física en este campo fue realizado por De Moor et al. (2009), y en el mismo se encontraron un total de 37 nuevos SNPs en el gen PAPSS2, siendo el polimorfismo más importante el rs10887741 que estuvo asociado con la realización habitual de ejercicio durante el tiempo de ocio. Más recientemente, se llevó a cabo otro GWAS sobre la actividad física habitual realizado con participantes del Biobanco del Reino Unido. En este trabajo el SNP rs7804463 relacionado con EXOC4 fue una de las variantes encontradas (Klimentidis et al., 2018). Otros genes añadidos en los análisis para esta tesis fueron GABRG3 y CASR los cuáles fueron destacados en la revisión sistemática sobre la genética de la actividad física publicada por Lin et al. (2017).

Asimismo, y al margen de los estudios anteriormente citados se añadieron otros dos polimorfismos asociados a dos genes de interés relacionados con la obesidad. Por un lado,

se incluyó un polimorfismo vinculado al gen IRX3, puesto que ha sido descrito en la literatura científica por su relación con las variantes del gen FTO implicadas en la obesidad, las cuales estarían involucradas en su expresión. De hecho, en estudios realizados con ratones se ha observado que este gen jugaría un papel similar al descrito para el FTO en la regulación del metabolismo y de la conducta alimentaria (Sobreira et al., 2021). Por otra parte, también se añadió un SNP asociado al gen codificante para el receptor de la leptina (LEPR), un gen candidato comúnmente estudiado para la obesidad. Es bien sabido que la leptina es una hormona con importantes funciones en la regulación del tejido adiposo ya que interviene en el control energético y la ingesta de alimentos (Jéquier, 2002). Los estudios realizados hasta la actualidad con variantes genéticas del receptor de la leptina han arrojado resultados contradictorios (Park et al., 2005; Bender et al., 2011; Raskilene et al., 2021), sin embargo, se consideró de interés analizarlo en las muestras aquí estudiadas.

Además de todos los SNPs anteriormente mencionados, también se incluyeron otros diez que ya habían sido trabajados por el grupo de investigación EPINUT y que estuvieron relacionados mediante la elaboración de una puntuación de riesgo genético con variables antropométricas del exceso ponderal y la adiposidad en población infantil española y mexicana (López-Ejeda, 2017).

A continuación, se hace una breve descripción sobre los genes asociados a los SNPs que se han analizado en la presente tesis.

LEPR (rs1137101)

Este polimorfismo rs1137101 (A > G) se encuentra en el dominio CHR1 de la proteína LEPR (receptor de la leptina). El cambio de alelo provocaría una modificación conformacional en el receptor que llevaría consigo una disminución de la vía de señalización relacionada con la leptina, indicadora de la regulación del apetito en el

hipotálamo. Asimismo, este polimorfismo ha sido relacionado con diferentes enfermedades, incluida la obesidad (Supti et al., 2024). Se trata de uno de los polimorfismos más comunes y se cree que está asociado con el aumento del peso corporal y del nivel de leptina. Además, en el estudio de carácter longitudinal para la prevención de la obesidad infantil, GENYAL, se ha observado un aumento del exceso ponderal en presencia del alelo riesgo (Marcos-Pasero et al., 2020).

SEC16B (rs543874)

Este gen codifica para una forma especializada de la proteína de membrana periférica SEC16, y hay evidencia sólida de que participa en el transporte de proteínas y lípidos recién sintetizados desde el retículo endoplasmático al aparato de Golgi (Budnik et al., 2011). De hecho, en un interesante estudio, observaron que los ratones *Knockout* para SEC16B (sin actividad para SEC16B) absorbían una menor cantidad de lípidos y por tanto estaban protegidos de la obesidad inducida por la dieta, especialmente las hembras (Shi et al., 2023). Además, en humanos, distintos polimorfismos de este gen han sido asociados con la obesidad o el exceso ponderal (Hotta et al., 2009; Sahibdeen et al., 2018).

GPR61 (rs7550711)

Este gen es el receptor 61 acoplado a la proteína G y se expresa fundamentalmente en el cerebro (NCBI, 2024). Además, este receptor forma parte de una gran familia con funcionalidades diversas que se encargan de detectar estímulos extracelulares como nutrientes u hormonas (Fredriksson et al., 2003). En un estudio en el que se analizaron ratones deficientes en GPR61 se observó una conducta alimentaria de hiperfagia y obesidad respecto a los ratones de tipo salvaje principalmente mediada por la disminución en los niveles de proopiomelanocortina (POMC) y del factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) en el hipotálamo. Además, entre los primeros, aumentaron otros

componentes como la grasa visceral, el peso del hígado o los triglicéridos hepáticos (Nambu et al., 2011).

TMEM18 (rs6548238, rs485349)

Algunas de las variantes genéticas más fuertes y reproducibles asociadas con la obesidad se encuentran en una región intergénica del cromosoma 2 (2p25.3), siendo el gen más cercano a estos polimorfismos el TMEM18, que codifica para la proteína transmembrana 18 (Larder et al., 2017). En un estudio realizado por Landgraf et al. (2020) se mostró que este gen es crucial para la formación de adipocitos y activa un factor de transcripción (PPARG) regulador de la adipogénesis, encargado de favorecer la expresión de genes esenciales para la diferenciación y funcionalidad de los adipocitos. Asimismo, los autores del estudio observaron una relación desregulada entre TMEM18 y PPARG1 en presencia de obesidad y una menor expresión del gen TMEM18 en los adipocitos de sujetos con exceso de grasa. Cabe recalcar que en el trabajo mencionado no se encontró asociación de este gen con rasgos de comportamiento alimentario, desinhibición o adicción a la comida (Landgraf et al., 2020).

INSIG2 (rs7566605)

Se trata del gen 2 inducido por insulina. En estudios realizados en ratones *Knockout* (sin actividad para INSIG2) se observó un mayor peso y un aumento de los depósitos tanto de triglicéridos como de colesterol entre estos fenotipos respecto a los controles (Engelking et al., 2005). También, desde los primeros trabajos de GWAS se identificó la variante analizada en la presente tesis, asociada al exceso ponderal en población infantil y adulta con distintas ancestrías (europea y afroamericana). Asimismo, los autores del estudio compararon los cromosomas de individuos con distinta ascendencia y observaron que la frecuencia del alelo “C” para el rs7566605 era alta, lo que sugirió que esta variante de riesgo sería anterior a la salida del ser humano de África (Herbert et al., 2006).

ADCY3 (rs11676272)

Este gen codifica a la enzima adenil ciclasa 3 (AC3). Las primeras evidencias de que los polimorfismos asociados a la AC3 conferirían susceptibilidad a la obesidad (con o sin diabetes tipo 2) se encontraron en un estudio realizado en varones adultos suecos (Nordman et al., 2007). A raíz de este estudio, Wang et al. (2009) analizaron la actividad de la AC3 en ratones durante un largo periodo de tiempo con el fin de evaluar si desempeñaba un papel en la regulación del peso. Los datos obtenidos demostraron que los ratones AC3^{-/-} se van volviendo obesos a medida que aumenta su edad, debido al incremento de la masa grasa y la presencia de adipocitos de mayor tamaño. Igualmente, los ratones jóvenes sin actividad AC3 mostraban una menor actividad física a la vez que hiperfagia e insensibilidad a la leptina.

ADAM23 (rs13387838)

Se trata de un gen que codifica para un miembro de las proteínas ADAM y concretamente se ha identificado que ADAM23 se expresa abundantemente en el sistema nervioso central embrionario, ya que está involucrado en la diferenciación neuronal y tiene un importante rol en la formación de tejidos. La expresión de este gen favorece la cantidad de neuronas, mientras que su disminución conlleva la apoptosis celular (Markus-Koch et al., 2017). También se trata de un gen muy analizado en estudios relacionados con diversos tipos de cáncer (Fridrichova et al., 2015; Ma et al., 2018). La razón para incluirlo en la presente tesis fue, como se ha mencionado anteriormente, la asociación encontrada para el polimorfismo rs13387838 con el IMC en población infantil, en un GWAS llevado a cabo por Felix et al. (2016).

COBLL1 (rs6738627)

Este gen se ha visto asociado a los niveles plasmáticos de leptina. De hecho, en un GWAS efectuado por Kilpeläinen et al. (2016) sobre los niveles circulantes de leptina, los autores

encontraron que, aunque la variante intrónica rs6738627, no alcanzó los niveles de significación, sí que se detectó una disminución en la secreción de leptina del 16% en ratones a los que se les había suprimido la actividad de COBLL1 (Kilpeläinen et al., 2016). También, como se ha comentado anteriormente, es uno de los hallazgos más relevantes del metanálisis de estudios GWAS sobre el %GC (Lu et al., 2016).

CASR (rs1801725)

Se trata de un gen que codifica para un receptor de calcio, que juega un papel en la homeostasis del calcio, en su concentración plasmática y en la regulación de la densidad ósea (Lin et al., 2017). Dado que el gasto energético en reposo podría estar en parte mediado por la homeostasis del calcio se ha sugerido que las variantes de este gen podrían explicar parte de la variabilidad existente en el gasto energético en reposo. También, se ha observado que la variante rs1801725 influiría en la cantidad de calcio circulante (O'Seaghdha et al., 2010).

GNPDA2 (rs10938397)

Es el gen que codifica para la enzima glucosamina-6-fosfato desaminasa 2 que cataliza la desaminación de la glucosamina-6-fostato y forma parte de una de las vías más importantes en la detección de nutrientes, aunque aún falta por desentrañar los mecanismos implicados en la expresión de este gen y su relación con la obesidad. A pesar de ello, un interesante estudio ha observado que la sobreexpresión de este gen favorece el acúmulo de gotas lipídicas y la adipogénesis, mientras que, por el contrario, la eliminación las suprime. Además, se demostró que muchos genes afectados por la eliminación de GNPDA2 tienen funciones relacionadas con el metabolismo de lípidos y de la glucosa, lo que lo convierte en un gen crítico en el estudio de la obesidad (Wu et al., 2019).

CLOCK (rs1801260)

Los relojes biológicos que regulan los ritmos circadianos en los mamíferos están compuestos por proteínas, entre las que se encuentran las codificadas por el gen CLOCK (“*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*”), que interactúan entre ellas activando o inhibiendo su transcripción (Zanquetta et al., 2010). Este mecanismo también actúa en tejidos periféricos y confiere ventajas adaptativas muy importantes, ya que permite que las células se anticipen a los cambios de su entorno. Por ejemplo, en el tejido adiposo contribuye a la regulación de los niveles de glucosa, ácidos grasos y triglicéridos, además de hormonas como la insulina y la adrenalina (Bray y Young, 2006). También se ha descrito que algunos de los polimorfismos de los genes que regulan el reloj circadiano contribuyen al entendimiento sobre el posible vínculo entre el cronotipo y el riesgo de obesidad (Molina-Montes et al., 2022). El polimorfismo aquí analizado ha sido relacionado con el IMC, una mayor ingesta y otras variables relacionadas con la obesidad (López-Mínguez et al., 2016).

TFAP2B (rs987237)

Este gen codifica para la proteína activadora del factor de transcripción 2β y tiene un rol importante en el desarrollo embrionario de diversos tejidos. Distintas variantes de este gen han sido asociadas con la diabetes mellitus tipo 2 y también, se ha demostrado en ratones que este gen se expresa fundamentalmente en el tejido adiposo (Maeda et al., 2005). Igualmente, la sobreexpresión de este factor de transcripción favorece la acumulación de lípidos y provoca resistencia a la insulina en adipocitos de cultivos celulares de ratones, factores decisivos en las enfermedades metabólicas asociadas con la obesidad (Tao et al., 2006).

EXOC4 (rs7804463)

Codifica para el componente 4 del complejo exocisto, un complejo proteico conformado por ocho subunidades, que están involucradas en funciones relevantes a nivel neuronal, como la regulación del crecimiento de las dendritas y los axones (Halim et al., 2023) y es necesario para que la insulina dirija al transportador de glucosa específico del músculo esquelético a la membrana plasmática (Inoue et al., 2003). El SNP asociado a este gen que se analiza en esta tesis estuvo asociado tanto con la actividad física de intensidad moderada a vigorosa, como con la vigorosa únicamente (Klimentidis et al., 2018; Wang et al., 2022)

ELP3 (rs13253111)

Variantes asociadas al gen codificante de la proteína elongadora 3 han sido asociadas con la degeneración de las neuronas motoras y la biología axonal (Simpson et al., 2008). En relación con el exceso de peso, el polimorfismo aquí analizado fue detectado en Felix et al. (2016), como ya se ha comentado previamente. Posteriormente, este tipo de asociación ha sido únicamente replicada de nuevo en población infantil (Warner et al., 2021)

FAM120AOS (rs944990)

El rol de este gen aún está por determinar, sin embargo, en un estudio GWAS se detectó asociación del SNP aquí analizado con el IMC en población infantil (Warrington et al., 2015).

LMX1B (rs3829849)

Forma parte de la familia de factores de transcripción LIM-homeodominio que se encargan de diferentes funciones durante el desarrollo (Dunston et al., 2004). Distintas variantes de este gen han sido asociadas al IMC en adultos (Locke et al., 2015) y en población infantil tanto para el IMC como para la respuesta a la saciedad (Monnereau et al., 2017).

PAPSS2 (rs10887741)

El gen 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato codifica para una enzima que interviene en la sulfatación, entre otras moléculas, de lípidos y carbohidratos, y se ha vinculado con el desarrollo esquelético y la artrosis. Asimismo, es un gen que se expresa profusamente en el tejido muscular por lo que parece ser un candidato que influiría en los niveles de actividad física (Lin et al., 2017), aunque se desconocen los mecanismos por los cuales podría afectar este gen a la participación en el ejercicio (Bouchard et al., 2011).

FAIM2 (rs7132908, rs7138803)

Este gen codifica para una proteína inhibidora de la apoptosis Fas. FAIM2 protege a las neuronas de la apoptosis y junto a FAIM1 están implicadas en el crecimiento de las neuritas y la plasticidad neuronal (Planells-Ferrer et al., 2016). La expresión predominante de FAIM2 tiene lugar principalmente en tejidos relacionados con el sistema nervioso como el cerebro o la médula espinal (Fernández et al., 2007). También, cabe señalar que el polimorfismo rs7138803 ha sido asociado con el IMC, los triglicéridos y con la diabetes mellitus tipo 2 (Kang et al., 2020).

OLFM4 (rs12429545)

Codifica para una glucoproteína, la olfactomedina 4 y se expresa fuertemente en el intestino delgado, el colón y la próstata (Wang et al., 2018). Se ha detectado que este gen interviene en funciones biológicas muy relevantes como son la inmunidad innata contra infecciones de carácter bacteriano o la inflamación gastrointestinal (Liu et al., 2016). El polimorfismo aquí analizado ha sido identificado como una variante asociada al IMC en población infantil (Bradfield et al., 2012).

SPRY2 (rs693839)

Se conoce poco sobre este gen, sin embargo, su homólogo SPRY1 es un inhibidor de la señalización de factores de crecimiento que ha sido analizado en ratones detectándose que la pérdida de su función provoca fenotipos con elevada grasa corporal y una baja masa ósea, mientras que su sobreexpresión genera una disminución de la adiposidad. Por tanto, podría tratarse de un regulador en la diferenciación del tejido adiposo. Asimismo, se ha observado que en ratones este gen se expresa en casi todos los tejidos incluido el adiposo (Urs et al., 2010). Este hallazgo también ha sido respaldado por un estudio realizado en mujeres coreanas, donde distintas variantes de SPRY1 se asociaron de manera significativa con rasgos de obesidad y osteoporosis (Jin et al., 2013). La variante aquí analizada corresponde al gen SPRY2 y se incorporó en esta tesis porque fue una de las asociaciones encontradas en Lu et al. (2016).

GABRG3 (rs8036270)

Se trata de un gen que codifica para la subunidad $\beta 3$ del receptor GABAA del ácido gamma-aminobutírico que interviene en los procesos de regulación del sueño (Hou et al., 2021), siendo una diana farmacológica para el tratamiento del insomnio (Brickley et al., 2018). Sin embargo, respecto a la variante aquí presentada se ha constatado una asociación genotípica con la tolerancia a la intensidad del ejercicio (Flack et al., 2019), y también se han detectado niveles de expresión más elevados de este gen tras la realización de ejercicio intenso (Kawai et al., 2007).

FTO (rs1558902, rs17817449, rs9939609, rs142085)

Los polimorfismos del gen “*fat mass and obesity associated*” son de los más analizados en el campo de la genética de la obesidad y como se ha comentado en la introducción de esta tesis, la primera vez que se encontró la asociación de un polimorfismo (rs9939609) con el exceso ponderal, tanto en población adulta como infantil, fue en el trabajo de

Frayling et al. (2007). Posteriormente, otras variantes del gen FTO también han sido asociadas con el exceso ponderal a lo largo de la vida en poblaciones con diferente ancestría (Liu et al., 2013). Aunque en gran parte se desconoce el mecanismo subyacente de actuación de este gen, en modelos realizados con ratones se ha observado que la sobreexpresión de FTO conllevó un aumento en el peso corporal, la masa magra, la grasa corporal total y la ingesta de alimentos (Chang et al., 2018a). Por otra parte, también se ha puesto de relieve que los SNPs asociados al FTO regularían la expresión transcripcional del gen IRX3, situado a mayor distancia en el genoma, ya que en ratones carentes de IRX3 se ha comprobado una importante disminución en el peso corporal mediante la pérdida de masa grasa y el aumento de la tasa metabólica basal (Smemo et al., 2014).

IRX3 (3751723)

Codifica para la proteína homebox 3 de Iroquois y se expresa fundamentalmente en el hipotálamo. Este factor de transcripción se encuentra en una zona del genoma altamente asociada con la obesidad poligénica en los seres humanos (Schneeberger, 2019). A nivel hipotalámico, una disminución de la expresión de IRX3 favorece la obesidad mediante un incremento de las calorías ingeridas, al mismo tiempo que se produce una disminución del gasto energético, y por tanto, este gen resultaría determinante en la homeostasis energética (De Araujo et al., 2019). Además, durante el desarrollo tiene un papel importante en el corazón, los islotes pancreáticos y en el cerebro donde, entre otras funciones, interviene en el desarrollo del hipotálamo anterior (De Araújo & Velloso, 2020). Como se ha mencionado anteriormente, variantes intrónicas del gen FTO modularían la expresión de este factor de transcripción (Smemo et al., 2014).

TUFM (rs4788099)

Este gen codifica para el factor de elongación de la traducción mitocondrial Tu, que es una proteína que interviene en la biosíntesis de polipéptidos mitocondriales. Se ha observado que este gen participa en distintos procesos a nivel fisiológico y patológico (Liu et al., 2024). También se vio asociado con el %GC como se ha referido previamente (Lu et al., 2016).

MC4R (rs6567160)

Se trata del gen que codifica para el receptor 4 de la melanocortina y se expresa fundamentalmente en el sistema nervioso central (Mountjoy et al., 1994). Se sabe que su deficiencia es una de las causas más comunes de la obesidad monogénica de inicio temprano y la frecuencia de mutaciones de riesgo para este gen se encuentra entre el 3% y el 4% de la población (Farooqi et al., 2000). Además, juega un papel importante en la regulación energética y la saciedad (Van Der Klaauw y Farooqi, 2015). También, cabe resaltar que en un metaanálisis de GWAS se observó que este gen tenía efectos pleiotrópicos, pudiendo estar implicado tanto en la regulación de la masa grasa como de la magra (Pei et al., 2013).

RAB27B (rs8092503)

Este gen codifica para las proteínas Rab que forman parte una gran familia de GTPasas. Se expresa en células derivadas hematopoyéticas, en melanocitos en la piel, los ojos, pulmón, páncreas e intestino (Ramalho et al., 2001). Respecto a la obesidad, se trata del gen que se encuentra próximo al rs8092503 identificado por el estudio de GWAS de Felix et al. (2016).

NECTIN2 (rs6857)

Las nectinas son moléculas encargadas de la adhesión celular, y en el caso de la nectin-2, para la que codifica este gen, se expresa ubicuamente en tejidos no neuronales y en áreas

concretas del cerebro, donde se encarga de la homeostasis de los astrocitos y neuronas y de la formación de sinapsis (Mizutani et al., 2021). El polimorfismo que aquí se analiza, ha sido vinculado a otro gen (TOMM40) en otros trabajos, entre ellos en el GWAS de asociación con la adiposidad citado previamente (Lu et al., 2016; Loos y Kilpeläinen, 2018b). De hecho, otras variantes relacionadas con esta región, donde se sitúan los genes TOMM40 y APOE han sido asociadas de forma independiente y aditiva con el IMC (Kulminski et al., 2018). Sin embargo, para esta tesis se decidió vincularlo al gen NECTIN2 tal y como aparece actualmente en la Biblioteca Nacional de Medicina (NCBI, 2024) y en otras publicaciones más recientes (Vogrinc et al., 2021; Bocharova et al., 2021; Wang et al., 2022)

CRTC1 (rs757318)

Se trata del gen que codifica para el coactivador de transcripción regulado por CREB1, un factor de transcripción que tiene funciones pleiotrópicas en el sistema nervioso. Este gen se expresaría principalmente en el cerebro y estaría relacionado, entre otras funciones, con la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la regulación del equilibrio energético. La supresión de CRTC1 en ratones provocó síntomas depresivos y obesidad, ya que está involucrado en vías neurobiológicas relacionadas tanto con la regulación del estado de ánimo como energético (Rossetti et al., 2017). Por otra parte, en humanos ha sido asociado con la adiposidad (Lu et al., 2016) y la conducta alimentaria (Rohde et al., 2019).

PLA2G6 (rs3761445)

Codifica para la proteína fosfolipasa A2 β , encargada de catalizar la hidrólisis de fosfolípidos de membrana. Se expresa de forma ubicua y está implicada, entre otras funciones, en la transducción de señales y la homeostasis de fosfolípidos, la secreción de insulina estimulada por glucosa o la inflamación y respuestas inmunitarias (Deng et al.,

2023). La variante incluida en esta tesis para el gen PLA2G6 ha sido reportada por Lu et al. (2016).

Una vez descritos los genes a los que se encuentran asociados los 34 polimorfismos analizados, en la tabla 2.11 se puede consultar los cromosomas asociados a cada SNP, así como su posición en el genoma. Igualmente, se muestran los alelos considerados de riesgo y los alelos alternos. Para los primeros, también se indican las frecuencias reportadas en la *National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information* (NCBI, 2024) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>) para cada uno de los grupos poblaciones estudiados.

Tabla 2.11. Descripción de las frecuencias genotípicas y del alelo de riesgo de los 34 SNPs seleccionados para formar parte del estudio

CR	Gen asociado	SNP	Posición	Alelos*	FAR Europa	FAR Latin American**
1	LEPR	rs1137101	65592830	A/G	0,442	0,451
1	SEC16B	rs543874	177920345	A/G	0,183	0,214
1	GPR61	rs7550711	109540264	C/T	0,030	0,007
2	TMEM18	rs6548238	634905	T/C	0,824	0,881
2	TMEM18	rs4854349	647861	T/C	0,827	0,878
2	INSIG2	rs7566605	118078449	G/C	0,308	0,274
2	ADCY3	rs11676272	24918669	A/G	0,466	0,321
2	ADAM23	rs13387838	206416723	G/A	0,018	0,007
2	COBLL1	rs6738627	164687940	G/A	0,360	0,249
3	CASR	rs1801725	122284910	G/T	0,149	0,090
4	GNPDA2	rs10938397	45180510	A/G	0,433	0,375
4	CLOCK	rs1801260	55435202	A/G	0,277	0,232
6	TFAP2B	rs987237	50835337	A/G	0,184	0,380
7	EXOC4	rs7804463	133762898	T/C	0,458	0,315
8	ELP3	rs13253111	201109960	G/A	0,557	0,578
9	FAM120AOS	rs944990	93428722	C/T	0,277	0,236
9	LMX1B	rs3829849	126628521	C/T	0,364	0,215
10	PAPSS2	rs10887741	87683553	T/C	0,387	0,371
12	FAIM2	rs7132908	49869365	G/A	0,390	0,213
12	FAIM2	rs7138803	49853685	G/A	0,380	0,239
13	OLFM4	rs12429545	53528071	G/A	0,126	0,331
13	SPRY2	rs693839	80384153	T/C	0,312	0,273
15	GABRG3	rs8036270	27218727	A/G	0,434	0,487
16	FTO	rs1558902	53769662	T/A	0,420	0,234
16	FTO	rs17817449	53779455	T/G	0,405	0,227
16	FTO	rs9939609	53786615	T/A	0,410	0,253
16	FTO	rs1421085	53767042	T/C	0,420	0,232
16	IRX3	rs3751723	54286285	G/T	0,344	0,313
16	TUFM	rs4788099	28844406	A/G	0,376	0,481
18	MC4R	rs6567160	60161902	T/C	0,229	0,111
18	RAB27B	rs8092503	54812256	A/G	0,231	0,310
19	NECTIN2	rs6857	44888997	T/C	0,840	0,901
19	CRTC1	rs757318	18709498	C/A	0,471	0,593
22	PLA2G6	rs3761445	38199404	G/A	0,596	0,530

CR: Cromosoma; SNP: Single Nucleotide Polymorphism; FAR: Frecuencia del Alelo de Riesgo.

*Alelo de no riesgo/Alelo de riesgo. **Cluster Latin American 2: Individuos Latinoamericanos con ascendencia mayoritaria europea y nativo americana.

2.4.2. Toma de la muestra, extracción del ADN y genotipado

Para la recolección del ADN se tomó una muestra de saliva mediante un hisopo estéril de poliestireno y algodón, frotando la parte interna de la mejilla. Para asegurar que no hubiera contaminación se pidió a los sujetos que se enjuagaran la boca y que no hubieran ingerido ningún alimento ni bebida al menos durante los 30 minutos previos a la prueba. Una vez recogida la muestra de saliva se dejó secar al aire el hisopo durante al menos diez minutos antes de guardarlo en un sobre de papel debidamente identificado con un código alfanumérico. Se recogieron dos muestras por cada participante.

La extracción del ADN se llevó a cabo en el laboratorio de Genética Forense y Genética de Poblaciones del Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Se empleó el kit de extracción *Speedtools DNA* de los laboratorios *Biotoools* que permiten una extracción rápida y eficiente de ADN genómico de alta calidad a partir de cultivos celulares, sangre, plasma y otros fluidos orgánicos. El proceso consta de distintas etapas. En primer lugar, se procede a la lisis de la muestra en la que se adicionan a 200 μ l de la misma 25 μ l de proteínasa K y 200 μ l de la solución tampón BB3. Una vez mezclado utilizando un vórtex se incuba a 70° entre 10 y 15 minutos. Seguidamente, se establecen las condiciones para permitir la unión del ADN a la columna añadiendo 210 μ l de etanol para después permitir la unión del ADN, cargando el lisado en la columna y centrifugando durante un minuto a 11.000 x g. Con posterioridad se procede a los lavados de la membrana de sílice aplicando en una primera fase 500 μ l del tampón BBW y luego 600 del BB5 centrifugando 1 minuto después de cada lavado. A continuación, se procede al secado de la membrana centrifugando otro minuto a las mismas revoluciones que las veces anteriormente. La última etapa es la de elución de ADN puro en la que se utiliza 100 μ l del tampón BBE (que se mantiene a 70° C) y se vuelve a

centrifugar durante otro minuto a las revoluciones mencionadas. Cada muestra se almacenó en su correspondiente *ependorf* debidamente identificado con un código alfanumérico y conservado en una cámara frigorífica (-20°C) hasta su traslado al laboratorio de genotipado. En la unidad de Genómica de la facultad de Ciencias Biológicas de la Complutense se llevó a cabo la cuantificación del ADN de las muestras. Para ello se utilizó el espectrofotómetro de la marca NanoDrop Technologies que requiere un μl de cada una de las muestras.

El genotipado se llevó a cabo en el Centro Nacional de Genotipado (CeGen) de la Universidad de Santiago de Compostela donde emplearon la tecnología *iPLEX Gold* para la plataforma *MassARRAY* de *Agena Bioscience* (figura 2.4). El proceso de genotipado se resume en la figura 2.5.



Figura 2.4. Sistema *MassARRAY* de *Agena Bioscience* que incluye el analizador, espectrómetro de masas y el software de análisis de datos, para el genotipado de SNPs en ADN genómico.

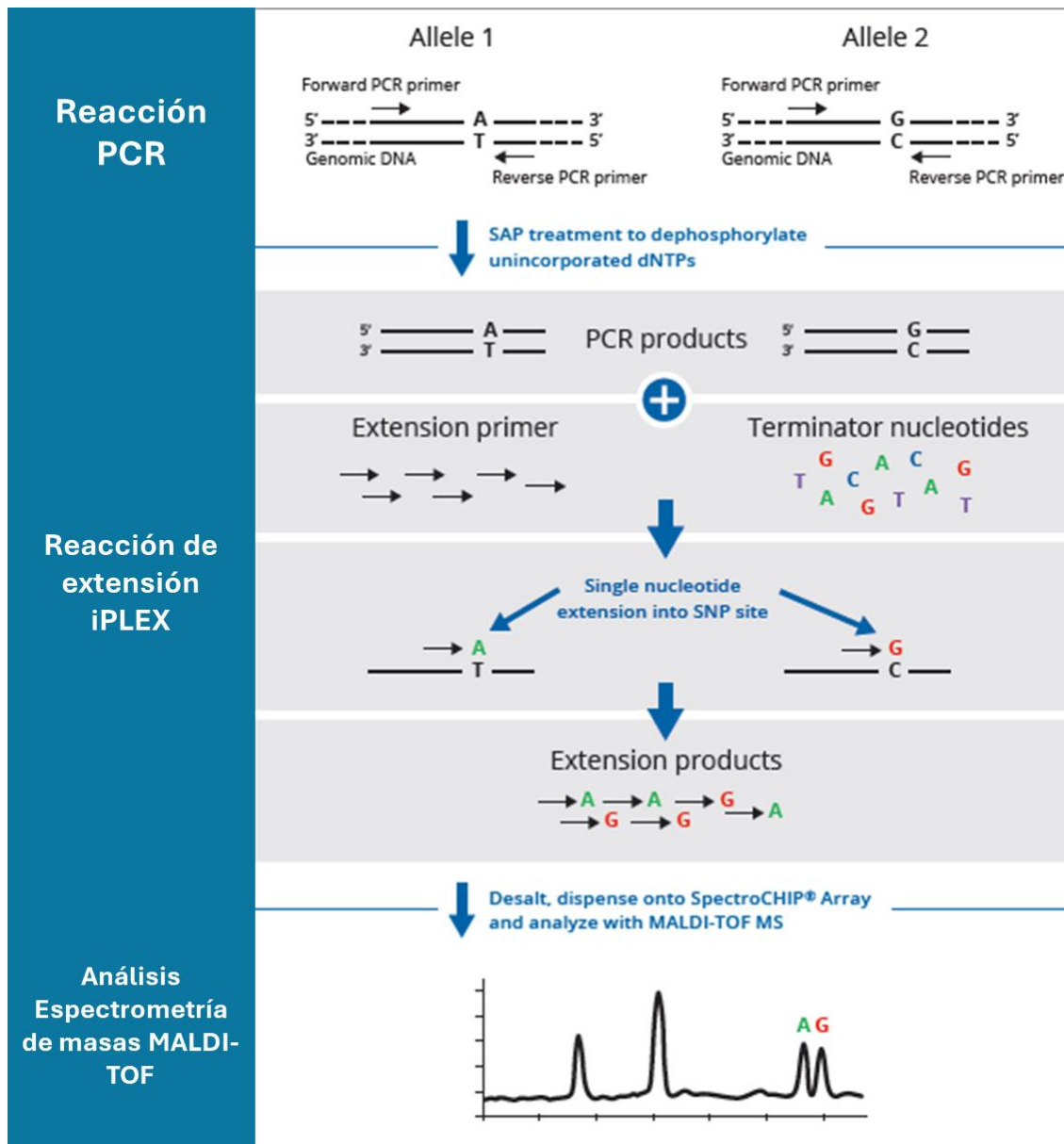


Figura 2.5. Descripción general del ensayo de genotipado iPLEX.

Para el presente trabajo, el genotipado se realizó en dos fases. En primer lugar, se analizó un conjunto de 10 SNPs (rs6548238, rs7566605, rs10938397, rs1801260, rs944990, rs944990, rs7138803, rs124295545, rs1558902, rs17817449, rs99396089) que habían sido utilizados en trabajos previos (López-Ejeda, 2017). De acuerdo con el informe reportado por el CeGen, el SNP rs944990 presentó una PCR menos eficiente, y por ello el porcentaje de genotipado (99,1%) fue algo inferior en comparación con el resto de SNPs incluidos en este primer ensayo. Asimismo, las muestras “control” presentaron

perfiles generalmente asociados a una concentración de ADN insuficiente o de integridad comprometida, demostrando que la extracción de las muestras se realizó sin que hubiera contaminación.

En la segunda fase se genotiparon los otros 26 SNPs que fueron seleccionados como se ha descrito previamente, tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica. Según el informe redactado por el CeGen sobre esta segunda fase, dos de los SNPs (rs12041852 y rs13130484) presentaron problemas para obtener un producto amplificado de calidad, y por tanto, no fueron incluidos en el archivo de resultados. Por otra parte, el *cluster* correspondiente al rs7550711, cuyo gen más cercano es el GPR61, resultó un tanto inusual ya que carecía de grupo de heterocigotos (figura 2.6). Sin embargo, cuando los controles negativos fueron revisados no se encontró ningún artefacto que pudiera estar interfiriendo en la correcta asignación de genotipos, por lo que finalmente se concluyó que esta situación podría ser biológicamente anómala, o que hubiese ocurrido algún error en el genotipado, y por tanto este SNP fue eliminado de los análisis posteriores. Al igual que en la anterior fase, las muestras “control”, no presentaron ADN por lo que se confirmó la no contaminación de estas.

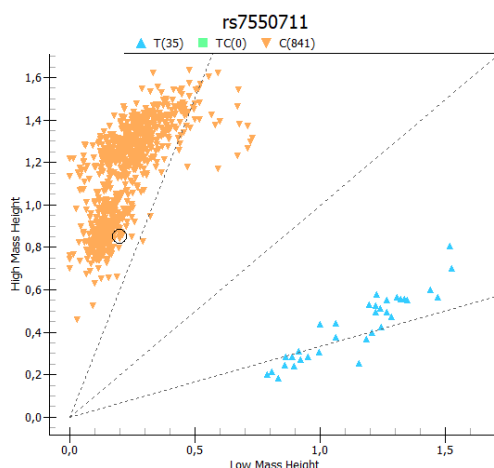


Figura 2.6. Genotipado para el SNP rs7550711(GPR61). En azul los individuos homocigotos para el alelo “T”. En naranja los individuos homocigotos para el alelo “C”. No se observan individuos heterocigotos “CT” (en verde).

2.4.3. Análisis del riesgo poligénico de obesidad

Las puntuaciones de riesgo genético pueden resultar una herramienta útil para evaluar la predisposición genética a la obesidad (Belsky et al., 2013; Seral-Cortes et al., 2021; Damavandi et al., 2022). Por ello, en esta tesis se elaboraron dos puntuaciones de riesgo genético para cada una de las muestras que difieren en el número de SNPs incluidos. En ambas puntuaciones, por cada SNP, un individuo homocigoto para el alelo de riesgo sumaba dos puntos, el heterocigoto un punto y el homocigoto para el alelo alterno, cero puntos.

La primera puntuación de riesgo se denominó **puntuación de riesgo total (PRGT)** y estuvo compuesta por todos aquellos SNPs que se encontraron en equilibrio de H-W en cada una de las series analizadas. La segunda puntuación de riesgo genético, se llamó puntuación de riesgo específica, siendo para la serie argentina la **PRGA** y para la serie española la **PRGE**. Para construir estas puntuaciones específicas se siguieron los siguientes pasos:

En primer lugar, se seleccionaron las variables antropométricas consideradas más indicativas y comúnmente reportadas en relación con la adiposidad, cantidad y distribución de la grasa y de exceso ponderal. Por tanto, los indicadores incluidos en el análisis fueron:

- a. Pliegues adiposos: bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco.
- b. Perímetros: PB y PUC.
- c. Indicadores de exceso ponderal y de distribución de grasa: IMC e ICT.
- d. Indicadores de exceso de adiposidad: Sumatorio de los pliegues, el %GC y el AGB.

A partir de los resultados obtenidos de la comparación de los promedios de cada una de las variables antropométricas respecto al genotipo de cada polimorfismo, se consideraron

asociaciones válidas entre cada uno de los indicadores y los SNPs, aquellas cuyo valor de p fuera $\leq 0,099$ (en el siguiente apartado de procesamiento estadístico se explica detalladamente el razonamiento de la elección de este umbral de validez, superior al 0,05 convencional). Finalmente, para que un SNP fuera seleccionado, y por tanto incorporado en la puntuación de riesgo genético específica, el polimorfismo debía presentar, al menos, dos asociaciones válidas. Las tablas de inclusión de los SNPs para las puntuaciones de riesgo específicas en ambas series se pueden consultar en el anexo 6. Posteriormente, para el análisis del riesgo poligénico se calcularon los percentiles para las PRGT y las puntuaciones de riesgo específicas en cada una de las series, permitiendo así la clasificación de los sujetos en función de su nivel de riesgo genético.

Además, para cada variable antropométrica relevante, se calculó cuánto se desvía cada sujeto respecto de la media de la propia muestra (Z -score), comparando entre los grupos de riesgo genético mediante gráficas de cajas y bigotes. Para controlar el posible efecto de la edad sobre dichas variables, que aumentan naturalmente con el crecimiento, se seleccionó al subgrupo sujetos entre nueve y diez años, etapa ontogénica previa al desarrollo puberal y al acúmulo diferencial de grasa (Marrodán et al., 2003). Este procedimiento es similar al aplicado por Frayling et al. (2007) para evaluar el efecto del genotipo asociado al polimorfismo rs9939609 (FTO) sobre el IMC en la muestra infantil.

2.5. PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO

Para la comprobación de la normalidad de las variables cuantitativas, se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y, en función de esta, se aplicaron pruebas de contraste paramétricas (t -student) o no paramétricas (U-Mann-Whitney) para la comparación entre dos grupos. Se ha aplicado el test chi-cuadrado de Pearson (X^2) para el contraste de

proporciones entre las variables categóricas, así como para estimar el equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W) de los polimorfismos (Clayton, 2001).

El principio de H-W determina que, en un locus bialélico, las frecuencias de ambos alelos ($p:A$ y $q:a$), así como las frecuencias genotípicas (AA , Aa y aa) permanecen constantes a lo largo de las generaciones a no ser que sufran la influencia de procesos evolutivos tales como mutaciones, migraciones, etc. La expresión matemática que permite calcular las frecuencias genotípicas esperadas respecto a las observadas es $HWE = p^2 + 2pq + q^2 = 1$. Si el p-valor del X^2 es $< 0,05$ el SNP analizado no se encuentra en equilibrio de H-W y por tanto debe ser descartado para un estudio de asociación. Esto puede ocurrir, entre otros supuestos, cuando se producen fallos en el genotipado o, como se ha mencionado anteriormente, cuando alguna fuerza evolutiva está actuando sobre ellos.

Para evaluar el exceso adiposidad o el exceso ponderal en función del riesgo genético se aplicaron modelos de regresión lineal y de regresión logística binomial. Este tipo de análisis pretende dilucidar la posible asociación entre variables, además de cuantificar la variación de las variables dependientes (en este caso todas las variables relacionadas con la antropometría) respecto a la variable independiente (las puntuaciones de riesgo genética, tanto totales como las específicas). Con relación a la regresión lineal, tanto la variable dependiente como la independiente son de tipo cuantitativo. Este análisis se lleva a cabo si previamente se obtuvieron los resultados del test de análisis de la varianza (ANOVA) (estadístico F) (Fisher, 1925) con valores de $p < 0,05$. Subsiguientemente, se obtuvieron los coeficientes no estandarizados y el coeficiente β que expresa las unidades que varía la variable dependiente en función de cada unidad añadida en la variable independiente. Respecto a la regresión logística binomial, se utilizaron las variables categóricas dicotómicas tanto para las variables dependientes como para la independiente. Se obtuvieron el coeficiente no estandarizado y el exponente β u *Odds Ratio*. Cuando el

exponente β supera la unidad se asume un aumento del riesgo determinado para la variable dependiente (presencia de valores antropométricos elevados) debido a la influencia de la variable independiente (presencia de un riesgo genético elevado).

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versión 27 (IBM, Chicago, IL, USA) y para analizar la comprobación del equilibrio H-W de los polimorfismos, se utilizó la calculadora en Excel de Michael H. Court (2005).

Para los análisis del equilibrio de H-W, la comparación de medias o porcentajes y las regresiones, se ha aplicado el umbral de confianza convencional del 95% ($p < 0,05$) que indica que habrá menos de un 5% de probabilidades de rechazar incorrectamente la hipótesis nula planteada en cada análisis. Sin embargo, como se mencionó en el apartado anterior, se ha considerado un umbral de confianza más amplio para los análisis de asociación entre el genotipo de cada polimorfismo (presencia de al menos un alelo de riesgo vs. ningún alelo de riesgo) y el fenotipo (diferencias en las medias de las variables antropométricas). Para estos análisis de asociación se ha considerado como válido un resultado con un 90% de confianza ($p \leq 0,099$) al considerar que ya revelan diferencias relevantes que deben ser exploradas.

En relación con esta asunción, cabe mencionar que cada vez más, los estudios epidemiológicos y clínicos recomiendan no extraer conclusiones prácticas basándose únicamente en los valores de significancia estadística (Ciapponi et al., 2021). El hecho de que entre dos promedios no haya diferencias estadísticamente significativas no quiere decir que los promedios no muestren una diferencia que sí tenga una relevancia para la práctica clínica. Asimismo, se sabe que grandes tamaños muestrales suelen aumentar la potencia estadística de los estudios haciendo que sean significativas ($p < 0,05$) diferencias de promedios muy pequeñas que no tienen ninguna relevancia práctica. Como indican

Amrhein et al. (2019) en su artículo titulado “*Los científicos se alzan contra la significación estadística*”, factores como la evidencia de fondo, el diseño del estudio, la calidad de los datos y la comprensión de los mecanismos subyacentes suelen ser más importantes que las medidas estadísticas como los p-valores o los intervalos de confianza.

CAPÍTULO 3: RESULTADOS EN LA SERIE ARGENTINA

3.1. CARACTERIZACIÓN ANTROPOMÉTRICA

En la tabla 3.1 se presentan los valores promedio de las variables antropométricas directas para el conjunto de la muestra argentina, así como para los niños y las niñas separadamente. Como se puede apreciar, tanto la estatura como la talla sentado resultaron significativamente mayores en el sexo masculino, sin embargo, los pliegues adiposos, informativos de la cantidad de grasa subcutánea resultaron superiores en el sexo femenino quedando al límite de la significación estadística. En cuanto a los perímetros, el de la cintura umbilical que es comúnmente empleado para evaluar la obesidad abdominal, mostró diferencias significativas siendo mayor en la serie masculina. Cabe señalar que los datos aquí mostrados agrupan escolares con un intervalo de edad entre seis y catorce años, periodo de crecimiento en el que se producen importantes cambios con la edad que, además, afectan de manera distinta a niños y niñas.

Con el fin de llevar a cabo un análisis más detallado, se dividió la muestra en dos grupos de edad (≤ 10 años y ≥ 11 años) (anexo 2, tablas 1 y 2). Entre los del primer grupo, se encontró dimorfismo sexual para la talla sentado (niños: $70,92 \pm 4,61$ vs. niñas: $69,19 \pm 5,24$; $U= 3843,00$; $p=0,006$), el perímetro del cuello (niños: $29,14 \pm 2,62$ vs. niñas: $27,81 \pm 2,61$; $U= 3464,50$; $p < 0,001$) y el de la cadera (niños: $75,10 \pm 10,29$ vs. niñas: $72,24 \pm 8,96$; $U= 4149,00$; $p = 0,038$). Por otra parte, en el grupo de mayor edad, se observó un mayor valor de las variables de adiposidad en la serie femenina. Tanto para el pliegue tricípital (niños: $16,86 \pm 7,13$ vs. niñas: $18,97 \pm 5,65$; $U=621,00$; $p=0,043$) como para el subescapular (niños: $14,91 \pm 8,15$ vs. niñas: $17,46 \pm 6,49$; $U=593,00$ $p= 0,022$) se advierten diferencias significativas. No así para el pliegue bicipital (niños: $11,53 \pm 5,80$ vs. niñas: $12,87 \pm 4,55$; $U= 687,50$; $p=0,160$), ni el suprailíaco (niños: $16,67 \pm 8,72$ vs. niñas: $18,69 \pm 7,44$; $U= 671,50$; $p=0,121$) aunque los promedios fueron ligeramente

superiores en la serie femenina. En cuanto a los perímetros, no se observaron diferencias para el del cuello (niños: $32,52 \pm 3,84$ vs. niñas: $31,21 \pm 2,60$; $U=650,50$; $p= 0,081$).

Tabla 3.1. Perfil antropométrico de las dimensiones directas en la serie argentina.

	<u>Total</u> (N =282) Media \pm D.E.	<u>Varones</u> (N =142) Media \pm D.E.	<u>Mujeres</u> (N = 140) Media \pm D.E.	Dimorfismo sexual
Peso (kg)	$37,52 \pm 13,98$	$38,76 \pm 14,68$	$36,26 \pm 13,16$	$U= 8977,50$ $p = 0,160$
Estatura (cm)*	$136,12 \pm 14,02$	$137,75 \pm 14,36$	$134,46 \pm 13,52$	$t = 1,99$ $p = 0,048$
Talla sentado (cm)	$73,29 \pm 7,55$	$74,10 \pm 7,17$	$72,48 \pm 7,85$	$U= 8487,00$ $p= 0,042$
Pl. bicipital (mm)	$10,85 \pm 5,54$	$10,62 \pm 6,15$	$11,08 \pm 4,85$	$U=8764,50$ $p = 0,117$
Pl. tricipital (mm)	$16,52 \pm 6,68$	$16,04 \pm 7,16$	$17,02 \pm 6,14$	$U= 8653,00$ $p = 0,060$
Pl. subescapular (mm)	$13,20 \pm 7,82$	$12,72 \pm 8,15$	$13,69 \pm 7,47$	$U= 8733,00$ $p = 0,094$
Pl. suprailíaco (mm)	$14,41 \pm 8,74$	$13,84 \pm 9,25$	$14,99 \pm 8,19$	$U= 8630,50$ $p = 0,069$
PCU (cm)	$29,41 \pm 3,04$	$30,06 \pm 2,93$	$28,76 \pm 3,01$	$U= 7488,00$ $p < 0,001$
PB (cm)	$21,65 \pm 6,68$	$21,8634 \pm 3,83$	$21,43 \pm 3,51$	$U= 9329,50$ $p = 0,428$
PUC (cm)	$68,39 \pm 11,76$	$69,3232 \pm 12,26$	$67,44 \pm 11,20$	$U= 9136,50$ $p = 0,241$
PCAD (cm)	$77,72 \pm 11,62$	$78,6746 \pm 11,72$	$76,75 \pm 11,49$	$U= 9025,50$ $p = 0,182$

*Variable con distribución normal; D.E.: Desviación estándar.

PCU: Perímetro del cuello; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; PCAD: Perímetro de la Cadera.

En negrita valores significativos ($p < 0,05$).

3.2. COMPOSICIÓN CORPORAL Y CONDICIÓN NUTRICIONAL

Los promedios para las variables derivadas informativas de la condición nutricional y composición corporal de los escolares argentinos se describen en la tabla 3.2. Cabe mencionar que no se pudo calcular el componente mesomórfico del somatotipo en la muestra argentina por no haber podido tomar el perímetro y pliegue de la pantorrilla, necesarios para ello.

Al analizar el conjunto de la muestra no se observaron diferencias significativas entre sexos para los índices que relacionan la estatura con el peso (IMC e IMT). Tampoco se encontraron diferencias entre varones y mujeres para los indicadores relacionados con la distribución de la grasa corporal (ICT e ICC). Sin embargo, el dimorfismo sexual se manifestó en las variables indicativas del componente musculoesquelético que fueron mayores en varones (masa libre de grasa y AMB) y en algunas variables relativas al componente adiposo como el IAB y la endomorfia, mayores en mujeres. Otras variables adiposas quedaron al límite de la significación también en favor de la serie femenina como el sumatorio de pliegues y el %GC.

De igual modo que con las variables directas, para poder analizar en mayor profundidad la variabilidad durante el crecimiento, se dividió la muestra en los grupos de edad anteriormente mencionados (≤ 10 años y ≥ 11 años) (anexo 2, tablas 3 y 4). Entre los menores de diez años hubo diferencias para la masa libre de grasa (niños: $24,17 \pm 5,34$ vs. niñas: $22,10 \pm 4,90$; $U=3686,00$; $p=0,003$) y el AMB (niños: $20,68 \pm 4,88$ vs. niñas: $18,72 \pm 4,67$; $U=3904,00$; $p=0,010$). No obstante, aunque sin alcanzar significación estadística, cabe destacar la diferencia de casi tres puntos para el IAB que resultó superior en la serie femenina (niños: $39,69 \pm 10,75$ vs. niñas: $42,66 \pm 10,60$; $U=4235,00$; $p=0,078$).

En el grupo de ≥ 11 años, no se observaron diferencias para el IMC, pero sí para el IMT (niños: $13,85 \pm 2,51$ vs. niñas: $14,98 \pm 2,97$; $U=600,00$; $p=0,027$). El ICC estuvo muy cerca de la significación (niños: $0,868 \pm 0,061$ vs. niñas: $0,845 \pm 0,071$; $U=634,00$; $p=0,058$). Además, cabe destacar la tendencia a una mayor adiposidad femenina que se refleja en variables como el sumatorio de los pliegues (niños: $59,98 \pm 28,23$ vs. niñas: $68,00 \pm 21,52$; $U=620,00$; $p=0,042$), el %GC (niños: $26,99 \pm 6,62$ vs. niñas: $31,48 \pm 5,72$; $U=498,00$; $p=0,002$), la masa grasa (niños: $14,06 \pm 6,84$ vs. niñas: $16,18 \pm 5,65$; $U=$

600,00; $p=0,027$) y el IAB (niños: $38,07 \pm 10,30$ vs. niñas: $42,33 \pm 7,37$; $t=591,50$ $p=0,022$). También los componentes somatotípicos ponen de manifiesto la mayor linealidad masculina (ectomorfía: niños: $2,27 \pm 1,29$ vs. niñas: $1,67 \pm 1,20$; $U=597,50$; $p=0,025$) frente a la superior adiposidad femenina (endomorfía: niños: $5,08 \pm 1,87$ vs. niñas: $5,90 \pm 1,46$; $U=589,00$; $p=0,021$).

Tabla 3.2.- Indicadores de composición corporal en la serie argentina.

	Total (N=282)	Varones (N= 142)	Mujeres (N=140)	Comparación de medias
	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	
IMC (kg/m²)	19,60 \pm 4,25	19,82 \pm 4,49	19,38 \pm 3,99	U= 9406,00 p = 0,435
IMT (kg/m³)	14,39 \pm 2,70	14,41 \pm 3,01	14,38 \pm 2,35	U= 9565,00 p = 0,584
ICT	0,502 \pm 0,063	0,503 \pm 0,065	0,501 \pm 0,060	U= 9888,00 p = 0,939
ICC	0,880 \pm 0,059	0,879 \pm 0,052	0,879 \pm 0,065	U= 9869,50 p = 0,918
Σ pliegues	55,11 \pm 27,21	53,37 \pm 29,40	56,88 \pm 27,76	U= 8539,50 p = 0,063
%GC	27,17 \pm 8,38	26,38 \pm 8,08	27,98 \pm 8,62	U= 8621,00 p = 0,082
Masa Grasa (kg)	11,00 \pm 6,76	11,01 \pm 7,00	10,99 \pm 6,52	U= 9712,00 p = 0,897
Masa Libre de Grasa (kg)	26,63 \pm 8,07	27,86 \pm 8,63	25,37 \pm 7,27	U= 8106,00 p= 0,012
ATB (cm²)	38,37 \pm 13,67	39,20 \pm 14,70	37,53 \pm 12,53	U= 9329,50 p = 0,428
AMB (cm²)	22,00 \pm 6,51	22,96 \pm 6,76	21,02 \pm 6,11	U= 8291,50 p=0,021
AGB (cm²)	16,37 \pm 8,82	16,24 \pm 9,69	16,51 \pm 7,87	U= 9134,50 p = 0,281
IAB*	40,87 \pm 10,32	39,20 \pm 10,61	42,56 \pm 9,77	t= -2,760 p=0,006
Endomorfia	5,14 \pm 1,94	4,89 \pm 2,06	5,39 \pm 1,78	U= 8074,00 p= 0,015
Ectomorfia	1,94 \pm 1,28	2,01 \pm 1,35	1,88 \pm 1,20	U=9541,00 p =0,560

*Variable con distribución normal; D.E.: Desviación estándar;

IMC: Índice de Masa Corporal; IMT: Índice de Masa Triponderal; ICT: Índice Cintura-Talla; ICC: Índice Cintura-Cadera; Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; ATB: Área Total del Brazo; AMB: Área Magra del Brazo; AGB: Área Grasa del Brazo; IAB: Índice Adiposo Braquial.

En negrita valores significativos ($p < 0,05$).

Como se refleja en la figura 3.1, mientras la prevalencia de insuficiencia ponderal evaluada mediante el IMC es apenas del 5% para la muestra en su conjunto, el exceso ponderal afecta al 38,3% de los escolares. Si se utiliza el IMT para clasificar la condición nutricional, la prevalencia del exceso de peso aumenta hasta el 42,9% (figura 3.2). Con ninguno de estos dos indicadores se encuentran diferencias sexuales para la condición nutricional.

Al aplicar las referencias de Marrodán et al. (2020) para el PUC, sólo el 18,3% de los niños y el 12,9% de las niñas se clasifican por encima del P90 ($X^2= 2,27$; $p=0,518$), sin embargo, la obesidad abdominal alcanza cifras muy elevadas, particularmente en la serie femenina, cuando el PUC se estandariza para la estatura mediante el ICT (figura 3.3).

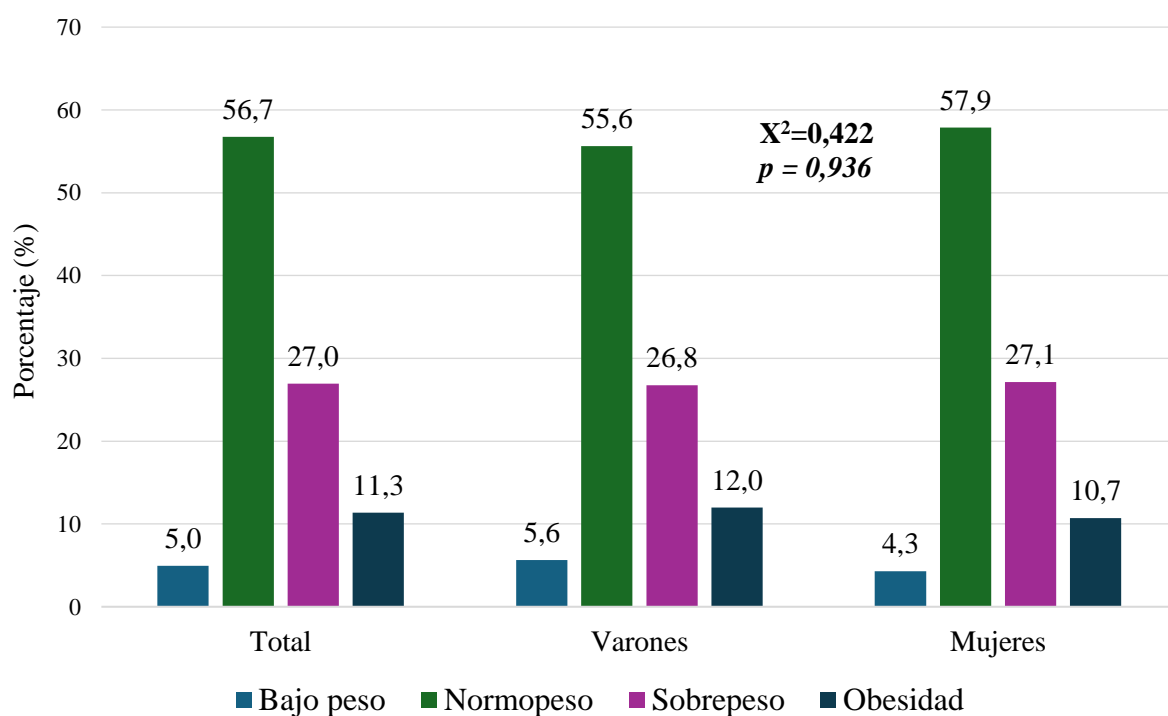


Figura 3.1. Distribución de las categorías nutricionales según el índice de masa corporal (IMC), aplicando los puntos de corte de Cole et al. (2000,2007), en la serie argentina. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

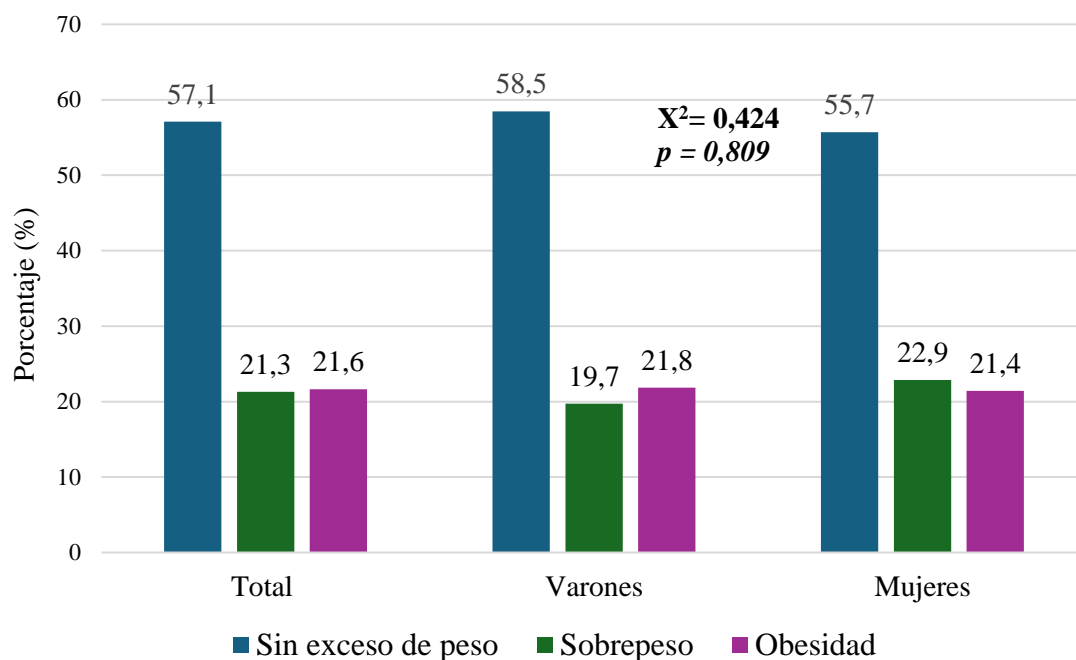


Figura 3.2. Distribución de las categorías nutricionales según el índice de masa triponderal (IMT) en la serie argentina; Aplicando los siguientes puntos de corte sin exceso de peso IMT z-score < 1; sobrepeso: IMT z-score entre +1 y +2 y obesidad: IMT > +2. (Carrascosa et al., 2018). X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

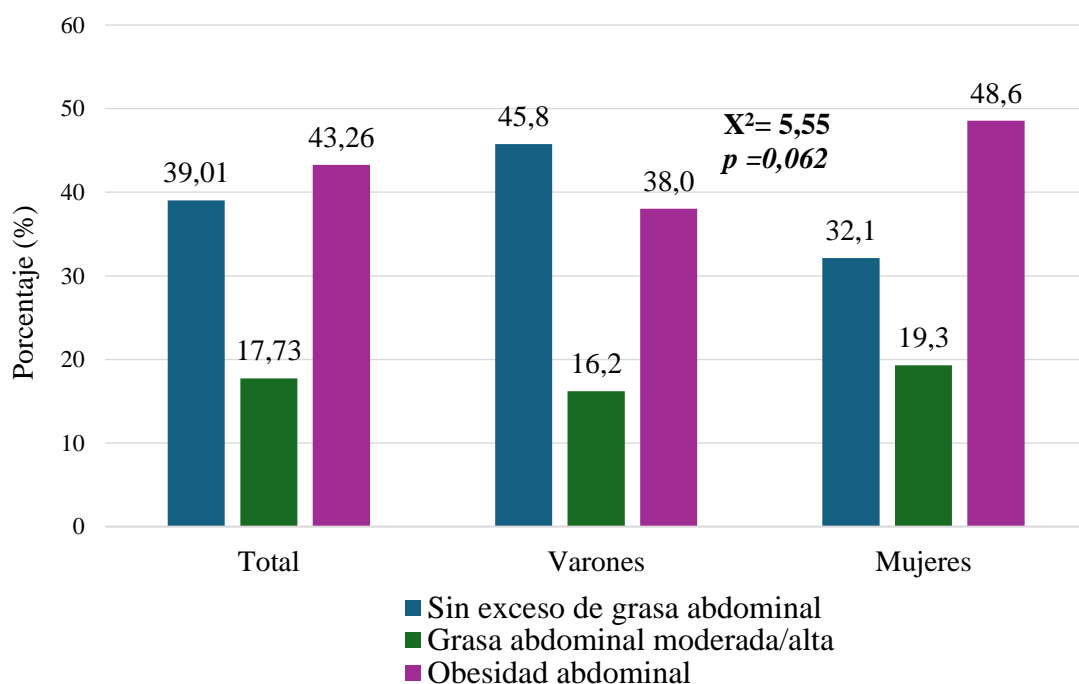


Figura 3.3. Distribución de la grasa abdominal según los puntos de corte de Marrodán et al. (2013) para el índice cintura-talla (ICT) en la serie argentina. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

La clasificación de los pliegues adiposos aplicando los valores de referencia publicados por Marrodán et al. (2017) se muestran en las figuras 3.4 a 3.7. Para todos los pliegues, aproximadamente entre el 70 y 80% de los sujetos mostraron un nivel de adiposidad normal por lo que las gráficas muestran solo la proporción de la muestra con exceso de adiposidad dividida en tres grados de severidad (entre P90-P95, entre P95-P97 y por encima del P97). La proporción de escolares con un exceso de grasa muy elevado (>P97) fue del 8,5% para el pliegue bicipital (figura 3.4), 13,8% para el pliegue tricipital (figura 3.5), 7,1% para el pliegue subescapular (figura 3.6) y 3,9% para el suprailíaco (figura 3.7). No se observaron diferencias significativas entre varones y mujeres en la clasificación de ninguno de los pliegues adiposos analizados.

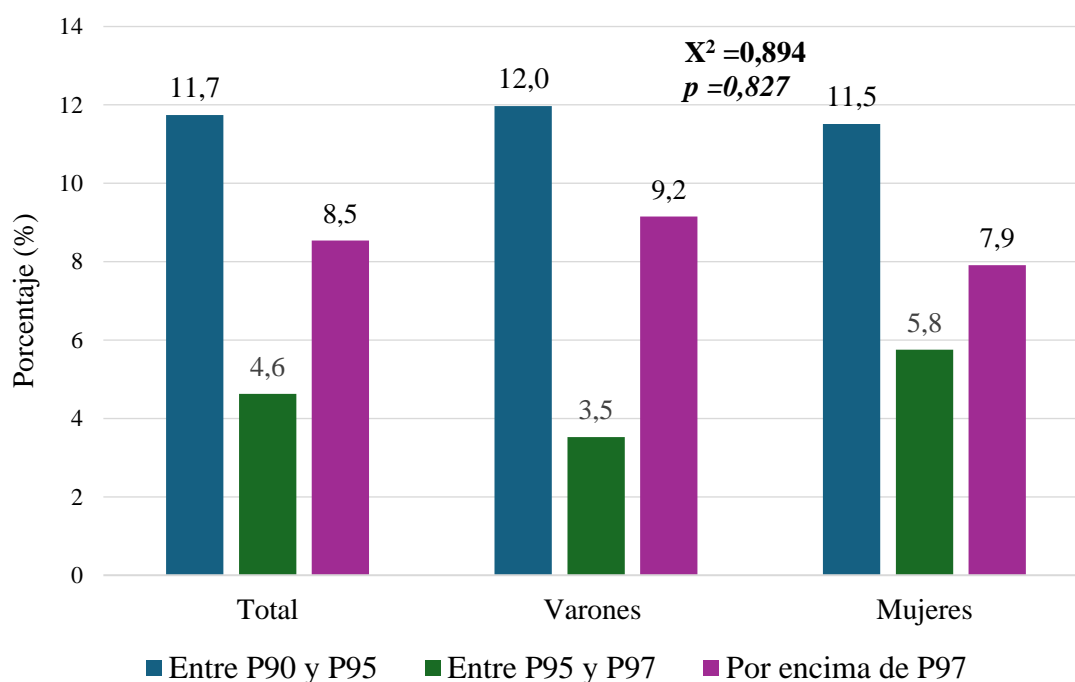


Figura 3.4. Distribución de la adiposidad del pliegue bicipital según los puntos de corte de Marrodán et al. (2017) en la serie argentina. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

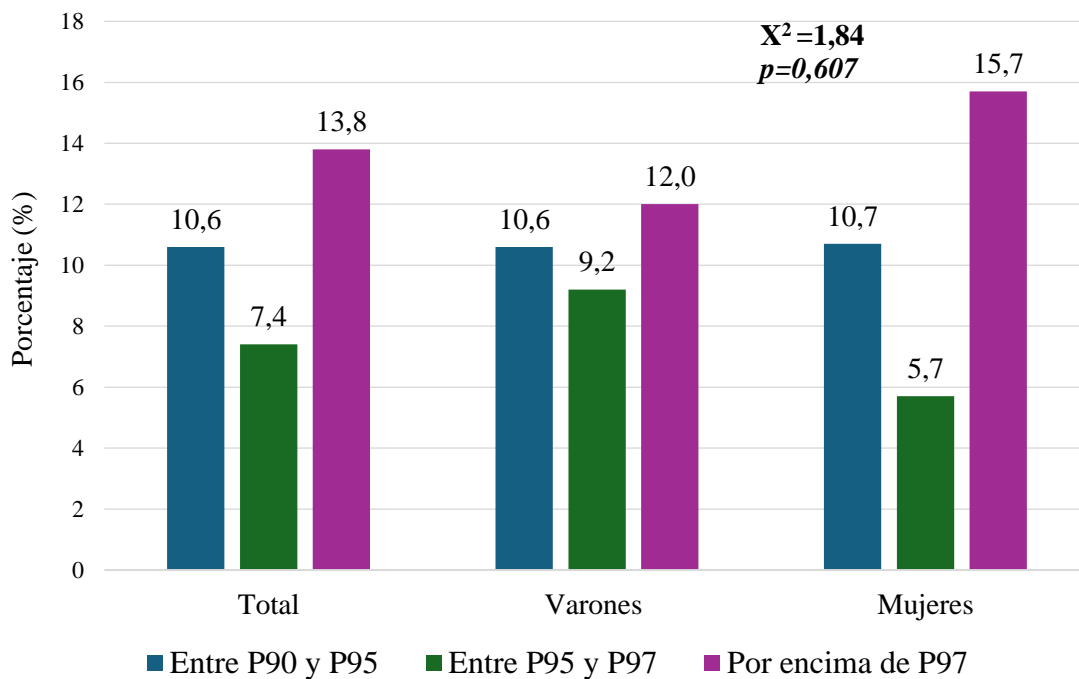


Figura 3.5. Distribución de la adiposidad del pliegue tricípital según los puntos de corte de Marrodán et al. (2017) en la serie argentina. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

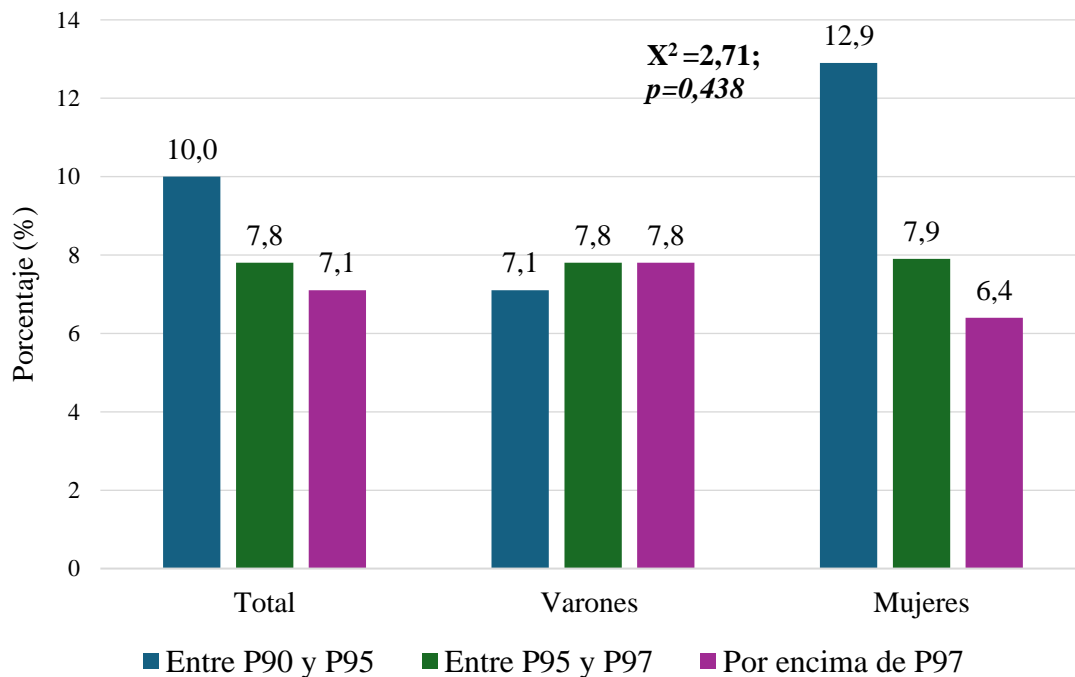


Figura 3.6. Distribución de la adiposidad del pliegue subescapular según los puntos de corte de Marrodán et al. (2017) en la serie argentina. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

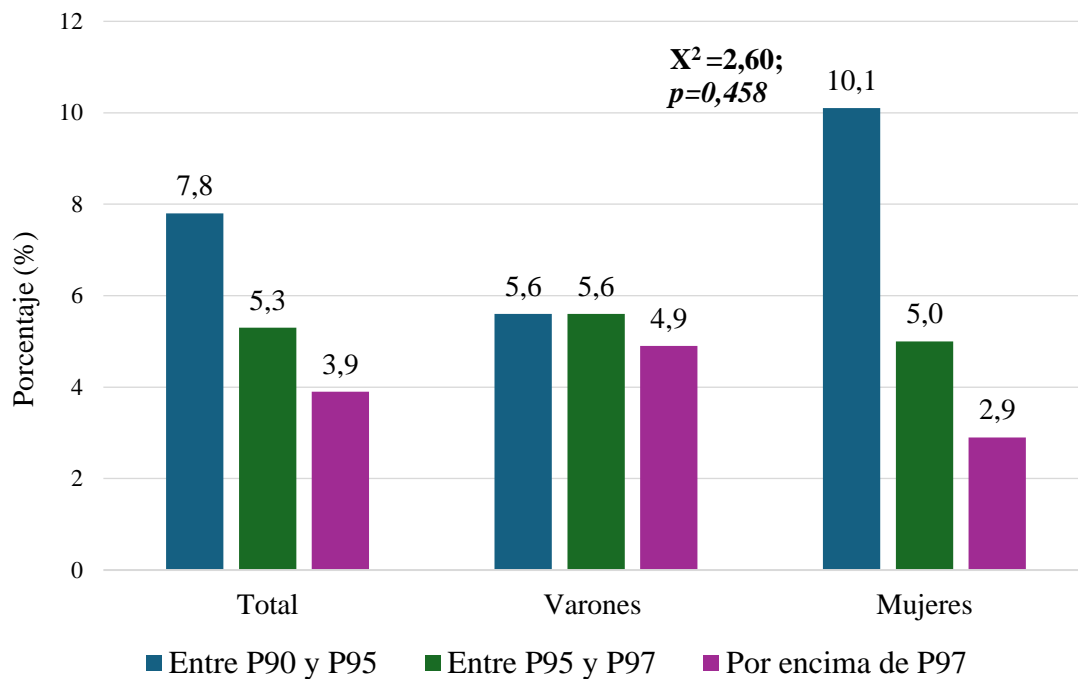


Figura 3.7. Distribución de la adiposidad del pliegue suprailíaco según los puntos de corte de Marrodán et al. (2017) en la serie argentina. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

Al clasificar el %GC (medida que combina los cuatro pliegues) de acuerdo con las referencias de Marrodán et al. (2006) (figura 3.8), se encontró que la proporción de sujetos con exceso de adiposidad relativa ($> P90$) para el total de la muestra supera a los que se clasifican con un rango de grasa corporal adecuado.

La composición corporal mesobraquial aporta resultados complementarios que permiten conocer con mayor profundidad si los depósitos grasos son mayoritariamente troncales o periféricos. Se encuentran por encima del P90 para el PB el 14,8% de los varones y el 12,2% de las mujeres ($X^2= 3,95$; $p=0,267$). Sin embargo, el 36% de los primeros y el 27,5% de las segundas se hallan por encima del mismo punto de corte para el AGB, lo que supone un mayor exceso de grasa relativo en la serie masculina (figura 3.9).

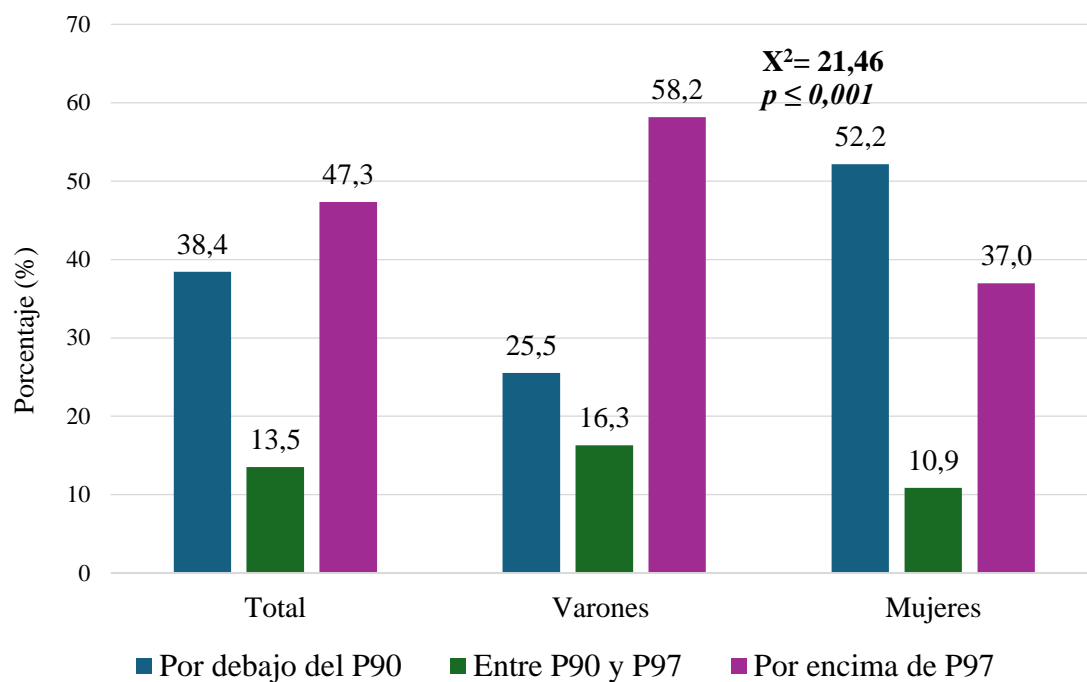


Figura 3.8. Categorías de % de grasa corporal (%GC) según los puntos de Marrodán et al. (2006) en la serie argentina. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

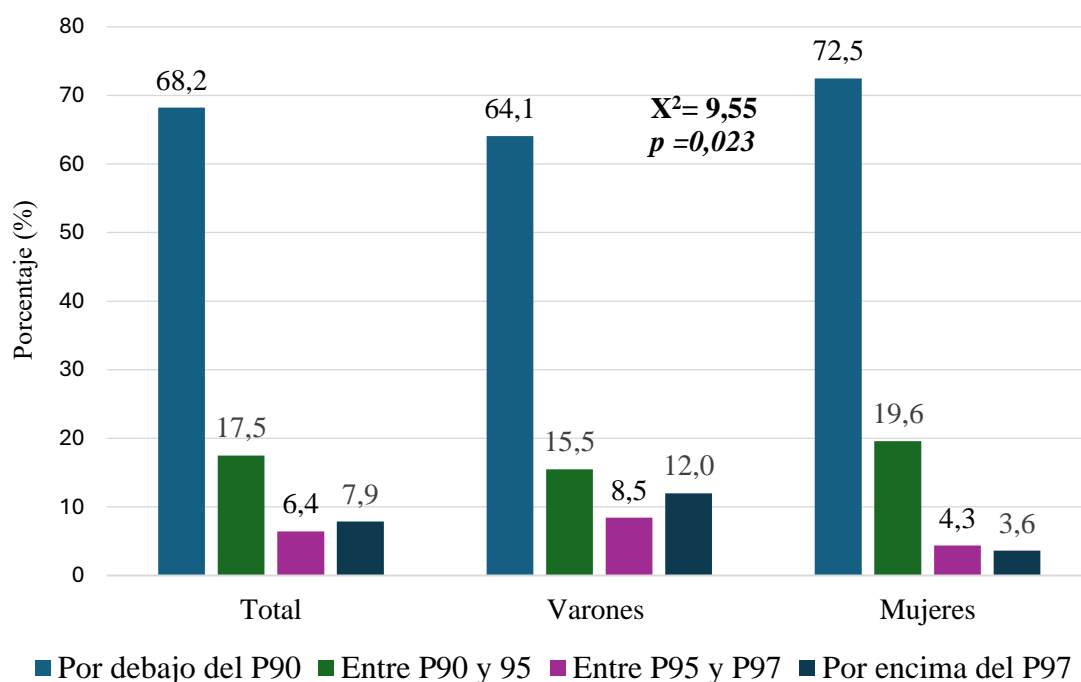


Figura 3.9. Categorías del área grasa del brazo (AGB) según los puntos de corte de Addo et al. (2017) para la serie argentina. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

3.3. GENÉTICA Y ANTROPOMETRÍA DE LA OBESIDAD

3.3.1. Asociación entre polimorfismos y variables antropométricas directas y derivadas

Como primer paso, se calcularon las frecuencias genotípicas de cada uno de SNPs analizados comprobando si se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W). También se calcularon las frecuencias genotípicas y la frecuencia del alelo de riesgo para cada uno de los polimorfismos (tabla 3.3). Asimismo, se muestra en el anexo 3 (tabla 1), la comparación de las frecuencias genotípicas con las de la muestra española. Los SNPs que no se encontraron en equilibrio ($p < 0.05$) fueron los siguientes: rs7550711 (GPR61), rs13387838 (ADAM23), rs6738627 (COBLL1), y rs1801725 (CASR). Todos ellos fueron excluidos de los análisis posteriores. Por otro lado, los polimorfismos rs4854349 (TMEM18) y rs6857 (NECTIN2) tampoco fueron incorporados en los análisis de asociación puesto que la frecuencia genotípica para los homocigotos sin alelo de riesgo fue muy baja y por tanto el número de individuos (N) era demasiado escaso para poder hacer las comparaciones frente a los sujetos que al menos tenían un alelo de riesgo.

Tabla 3.3. Descripción de las frecuencias genotípicas y del alelo de riesgo de los 34 polimorfismos analizados en la serie argentina.

Gen asociado	SNP	Frecuencias genotípicas (%)			FAR	Equilibrio H-W
LEPR	rs1137101 Alelo de riesgo: G	AA:33,3	AG:46,5	GG:20,2	0,43	p=0,359
SEC16B	rs543874 Alelo de riesgo: G	AA:61,0	AG:34,8	GG:4,3	0,22	p=0,675
GPR61	rs7550711 Alelo de riesgo: T	CC:97,5	CT:0,0	TT:2,5	0,02	p<0,001
TMEM18	rs6548238 Alelo de riesgo: T	TT:1,4	CT:19,5	CC:79,1	0,89	p=0,773
TMEM18	rs4854349 Alelo de riesgo: C	TT:1,4	TC:23,8	CC:74,8	0,87	p=0,610
INSIG2	rs7566605 Alelo de riesgo: C	GG:53,2	GC:37,9	CC:8,9	0,28	p=0,351
ADCY3	rs11676272 Alelo de riesgo: G	AA:41,1	AG:45,0	GG:13,8	0,36	p=0,654
ADAM23	rs13387838 Alelo de riesgo: A	GG:96,8	GA:3,2	AA:0,0	0,02	p=0,005
COBLL1	rs6738627 Alelo de riesgo: A	GG:67,0	GA:26,2	AA:6,7	0,20	p=0,003
CASR	rs1801725 Alelo de riesgo: T	GG:86,5	GT:12,1	TT:1,4	0,07	p=0,035
GNPDA2	rs10938397 Alelo de riesgo: G	AA:35,8	AG:45,0	GG:19,1	0,42	p=0,217
CLOCK	rs1801260 Alelo de riesgo: G	AA:66,3	AG:29,4	GG:4,3	0,19	p=0,474
TFAP2B	rs987237 Alelo de riesgo: G	AA:37,6	AG:45,0	GG:17,4	0,40	p=0,306
EXOC4	rs7804463 Alelo de riesgo: C	TT:48,6	TC:43,3	CC:8,2	0,30	p=0,565
ELP3	rs13253111 Alelo de riesgo: A	GG:20,9	GA:51,8	AA:27,3	0,47	p=0,505
FAM120 AOS	rs944990 Alelo de riesgo: T	CC:56,4	CT:36,9	TT:6,7	0,25	p=0,722
LMX1B	rs3829849 Alelo de riesgo: T	CC:59,6	CT:33,0	TT:7,4	0,24	p=0,113
PAPSS2	rs10887741 Alelo de riesgo: C	TT:37,6	TC:47,9	CC:14,5	0,38	p=0,851
FAIM2	rs7132908 Alelo de riesgo: A	GG:60,6	GA:33,0	AA:6,4	0,23	p=0,273
FAIM2	rs7138803 Alelo de riesgo: A	AA:61,3	AG:32,3	GG:6,4	0,23	p=0,206
OLFM4	rs12429545 Alelo de riesgo: A	GG:52,8	GA:38,7	AA:8,5	0,28	p=0,524
SPRY2	rs693839 Alelo de riesgo: C	TT:46,5	TC:46,1	CC:7,4	0,30	p=0,142
GABRG3	rs8036270 Alelo de riesgo: G	AA:25,5	AG:52,1	GG:22,3	0,48	p=0,464
FTO	rs1558902 Alelo de riesgo: A	TT:58,2	TA:36,2	AA:5,7	0,24	p=0,979

FTO	rs17817449 Alelo de riesgo: G	TT:57,1	TG:36,5	GG:6,4	0,25	p=0,780
FTO	rs9939609 Alelo de riesgo:A	TT:56,0	TA:37,6	AA:6,4	0,25	p=0,969
FTO	rs1421085 Alelo de riesgo:C	TT:58,2	TC:36,2	CC:5,7	0,24	p=0,979
IRX3	rs3751723 Alelo de riesgo: T	GG:51,8	GT:37,9	TT:10,3	0,29	p=0,162
TUFM	rs4788099 Alelo de riesgo:G	AA:22,7	AG:46,1	GG:31,2	0,54	p=0,231
MC4R	rs6567160 Alelo de riesgo: C	TT:79,1	TC:19,1	CC:1,8	0,11	p=0,418
RAB27B	rs8092503 Alelo de riesgo: G	AA:55,7	AG:38,3	GG:6,0	0,25	p=0,782
NECTIN2	rs6857 Alelo de riesgo: C	TT:1,4	TC:24,5	CC:74,1	0,86	p=0,526
CRTC1	rs757318 Alelo de riesgo: A	CC:35,1	CA:46,8	AA:18,1	0,41	p=0,547
PLA2G6	rs3761445 Alelo de riesgo: A	GG:31,2	GA:47,5	AA:21,3	0,45	p=0,500

SNP: Polimorfismo de un Sólo Nucleótido (*Single Nucleotide Polimorphism*); **FAR:** Frecuencia del Alelo de Riesgo; Equilibrio **H-W:** Equilibrio Hardy-Weinberg; En negrita Equilibrio H-W: **p ≤ 0,005.**

Finalmente fueron seleccionados 28 SNPs y las asociaciones con las variables antropométricas directas y derivadas relacionadas con la obesidad se muestran en las tablas desde la 3.4 a la 3.11 y se comentan seguidamente. Para facilitar la lectura del manuscrito en este apartado se muestran las tablas reducidas que incluyeron únicamente las asociaciones consideradas válidas ($p \leq 0,099$). Se puede consultar las tablas completas en el anexo 4 (tablas 1-8). Asimismo, los resultados se han ordenado en tablas diferentes para cada grupo de variables y sexo. Dichos grupos de variables son los siguientes:

- 1.) Pliegues adiposos: bicipital, tricípital, subescapular y suprailíaco.
- 2.) Perímetros: PCU, PB, PUC y PCAD.
- 3.) Indicadores de exceso ponderal, cantidad y distribución de la grasa: IMC, IMT, ICT e ICC.
- 4.) Indicadores de exceso de adiposidad: Sumatorio de los pliegues, %GC, AGB, IAB y endomorfia.

Respecto al conjunto de resultados que se muestran en las citadas tablas, de la 3.4 a la 3.11, podemos extraer algunas observaciones destacables. En primer lugar, hay que mencionar que algunos de los SNPs analizados muestran comportamientos distintos en función el sexo. Por ejemplo, hay tres polimorfismos que solo muestran asociación con la antropometría en la serie femenina: rs1137101 (LEPR), rs543874 (SEC16B) y rs10887741(PAPSS2). Estos tres SNPs presentaron asociaciones válidas en todos los grupos de variables antropométricas directas (pliegues y perímetros) y derivadas (indicadores de exceso ponderal, cantidad y distribución de la grasa).

Respecto al polimorfismo rs1137101 relacionado con los genes que codifican para los receptores de la leptina (LEPR), se constató una clara asociación con el componente adiposo y de distribución de la grasa corporal, sin embargo, no presentó asociación con el IMC o el IMT. Entre las variables de adiposidad se observa un aumento significativo del promedio del grosor del pliegue tricípital. También aumenta el perímetro del brazo y el umbilical, incrementándose este último en más de tres puntos entre aquellas mujeres que poseen al menos un alelo de riesgo para ese polimorfismo. En cuanto a los parámetros de distribución de grasa hay que señalar que el promedio del ICT pasa de $0,49 \pm 0,06$ a $0,51 \pm 0,06$ lo que supone el paso de la ausencia a la presencia de obesidad abdominal.

El polimorfismo rs543874 (SEC16B) también estuvo asociado con el componente adiposo y de distribución de grasa ya que, entre otras variables, se observaron aumentos significativos para todos los perímetros, excepto el del cuello. En cuanto a las variables derivadas de grasa, todas aumentaron sus promedios en aquellas mujeres heterocigotas u homocigotas para el alelo de riesgo, siendo significativas el %GC, el AGB, y la endomorfia. Al contrario que el anterior polimorfismo descrito, este sí estuvo asociado con la condición nutricional mediada por el IMC.

Por último, de los exclusivos en la serie femenina, el polimorfismo rs10887741 relacionado con el gen 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato sintasa (PAPSS2), estuvo asociado con todos los pliegues adiposos excepto el tricípital, con el PCAD, y con algunas de las variables derivadas de grasa corporal. Cabe destacar, que el promedio del sumatorio de pliegues entre las mujeres que tenía al menos un alelo de riesgo aumentó en más de siete puntos.

También, en la serie femenina, se observó asociación entre los SNPs vinculados a los genes GABRG3 y RAB27B y el ICC, que muestra un promedio inferior entre las mujeres con al menos un alelo de riesgo, lo que podría justificarse por el aumento del PCAD siendo los promedios sin alelo de riesgo / al menos un alelo de riesgo de: $75,88 \pm 11,3 / 77,17 \pm 11,66$ (rs8036270) y $76,54 \pm 11,10 / 77,19 \pm 12,06$ (rs8092503).

Por el contrario, en la serie masculina se hallaron un total de nueve polimorfismos con asociaciones significativas: rs6548238 (TMEM18); rs7566605 (INSIG2); rs7138803, rs7132908 (FAIM2); rs1558902, rs17817449 y rs1421085 (FTO), rs757318 (CRTCL1) y rs987237 (TFAP2B). En cuanto al polimorfismo rs6548238 coligado al gen que codifica para la proteína transmembrana 18, presentó asociaciones significativas tanto con las variables relacionadas con la condición nutricional como con el componente adiposo. La única variable con la que no estuvo asociado fue el ICC. En concordancia con lo que se esperaba, los promedios fueron siempre mayores para los individuos que poseían al menos un alelo de riesgo. La tendencia contraria se detectó en los polimorfismos del gen FAIM2, que estuvo asociado en distintas variables de adiposidad como el componente grasa del brazo, pero también con la distribución de grasa (ICT) o el estatus ponderal (IMC). En estos casos los promedios fueron siempre mayores para los individuos que no poseían ningún alelo de riesgo, por lo que cabría suponer que el alelo considerado de

riesgo sea en realidad protector contra el aumento ponderal o de la adiposidad en la serie masculina.

Por otra parte, el polimorfismo relacionado con el gen coactivador 1 de la transcripción regulado por CREB (rs757318, CRT1), estuvo claramente asociado con la adiposidad mediante los pliegues bicipital y tricípital, así como con las variables de composición corporal total y mesobraquial, como son el %GC, el AGB, y el IAB. En este último, el promedio aumentó en más de cuatro puntos en aquellos sujetos con al menos un alelo de riesgo. También, cabe mencionar que entre los heterocigotos u homocigotos para el alelo de riesgo del rs757318 el sumatorio de pliegues resultó tres puntos superior aunque no alcanzara la validez estadística marcada ($p < 0.099$). En esta misma línea se encuentra el polimorfismo rs987237 (TFAP2B), de manera que entre los sujetos con algún alelo de riesgo el sumatorio de pliegues supera en ocho unidades a los homocigotos alternos, lo que resulta remarcable. Este polimorfismo también se asoció significativamente al resto de las variables de adiposidad directas como son los pliegues adiposos, perímetros (en este caso el PUC y el PCAD aumentaron más de cuatro puntos en los sujetos con al menos un alelo de riesgo) y derivadas como el %GC, el AGB, el IAB y la endomorfia.

Resulta interesante que sólo entre los niños se observaron asociaciones con tres de los polimorfismos pertenecientes al conocido gen FTO, que se vieron asociados con medidas relacionadas con la adiposidad y no con indicadores de la condición nutricional como el IMC. De hecho, el rs1558902 solo se vinculó al pliegue subescapular, mientras que los otros dos además de con este pliegue se asociaron con el sumatorio de pliegues, el %GC y la endomorfia, donde se constata un aumento importante de los promedios entre los sujetos heterocigotos u homocigotos para el alelo de riesgo. Por último, entre los polimorfismos únicos en la serie masculina se observó el rs7566605 vinculado al gen 2

inducido por insulina (INSIG2), en el que se constató un aumento del promedio del pliegue suprailíaco.

Cabe reseñar que ciertos polimorfismos presentaron al menos alguna asociación significativa con parámetros antropométricos en ambos sexos. Lo primero a mencionar son las relevantes asociaciones encontradas para rs6567160, polimorfismo relacionado con el receptor 4 de la melanocortina (MC4R). Tanto en los varones como en las mujeres estuvo asociado significativamente a todos los perímetros evaluados, destacando en ambos casos el aumento en los promedios del perímetro umbilical (entre cuatro y cinco puntos) y de la cadera en aquellos sujetos que presentan al menos un alelo de riesgo (entre cinco y seis puntos). Dicho polimorfismo también se asocia, en la muestra femenina, con el sumatorio de pliegues, el %GC (que aumenta entre los heterocigotos u homocigotos para el alelo de riesgo en más de tres puntos) y con la endomorfia. Sin embargo, sólo estuvo relacionado con el ICT en los varones, sobrepasando los sujetos con un alelo de riesgo el punto de corte que marca obesidad abdominal con un promedio de $0,51 \pm 0,07$. Finalmente, este polimorfismo estuvo asociado con el IMC en ambos sexos.

Otro de los polimorfismos comunes fue rs11676272 cercano a ADCY3. En este caso, en los varones estuvo asociado a distintas variables relacionadas con el componente adiposo como el pliegue subescapular y suprailíaco, perímetros y en las derivadas de grasa como el sumatorio de los pliegues, el AGB y la endomorfia. En el resto de las variables de este grupo también se observaron aumentos de los promedios en favor de aquellos que al menos tenían un alelo de riesgo, pero no fueron asociaciones válidas ($p > 0,099$). Por otro lado, en la serie femenina, se encontraron asociaciones con todos los perímetros.

Algunos de los resultados más llamativos son los relacionados con los polimorfismos rs10938397 (GNPDA2), rs7132908 (FAIM2) y rs944990 (FAM120AOS) ya que, en todos los casos, se muestran resultados con tendencias contrarias entre sexos. Para el

primero se encontró que la presencia de al menos un alelo de riesgo favorecía el acúmulo adiposo en los pliegues del bíceps y del tríceps, en el perímetro de la cadera y el AGB en la serie femenina. Asimismo, se relacionó con la condición nutricional mediante el IMC y el IMT. Sin embargo, en la serie masculina las asociaciones encontradas en los perímetros se reducía el valor promedio en los sujetos que presentan algún alelo de riesgo. También el polimorfismo rs7132908 tiene un comportamiento similar ya que en los varones todos los promedios de los pliegues adiposos, los perímetros y variables derivadas de grasa disminuyen en presencia del alelo de riesgo, mientras que en las mujeres se observó un aumento del perímetro del brazo relajado y en el resto de los perímetros analizados, aunque no se alcanzase la validez estadística ($p > 0,099$). Por último, respecto al polimorfismo rs944990 se encontraron disminuciones del PCU y PCAD válidas en los varones con al menos un alelo de riesgo. Por el contrario, en las mujeres con alelo de riesgo se incrementan de manera importante las variables asociadas a la obesidad como el %GC (que aumenta casi tres puntos respecto al homocigoto alterno) y el IAB que aumenta cinco puntos.

Finalmente, el rs4788099 (TUFM) estuvo relacionado en ambos sexos con la distribución de la grasa corporal evaluada mediante el ICC. En el caso de la serie masculina este polimorfismo también presentó asociaciones significativas con el ICT, el IMT y el IAB, registrando mayores promedios entre los que tienen al menos un alelo de riesgo.

Tabla 3.4. Comparación de los promedios de los pliegues adiposos en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie argentina.

Varones argentinos		Pl. bicipital	Pl. tricipital	Pl.subescapular	Pl.suprailíaco
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	8,59 ± 4,78	13,45 ± 6,21	10,00 ± 6,27	10,14 ± 6,52
	Al menos1	11,14 ± 6,37	16,70 ± 7,26	13,42 ± 8,45	14,79 ± 9,62
	<i>p-valor</i>	0,031	0,022	0,024	0,018
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	10,08 ± 6,21	15,62 ± 7,15	12,06 ± 7,91	12,69 ± 8,93
	Al menos1	11,28 ± 6,06	16,55 ± 7,19	13,52 ± 8,44	15,23 ± 9,50
	<i>p-valor</i>	0,110	0,318	0,207	0,078
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	9,71 ± 5,36	14,59 ± 5,85	11,08 ± 6,65	11,92 ± 7,79
	Al menos1	11,27 ± 6,62	17,06 ± 7,83	13,89 ± 8,94	15,20 ± 9,98
	<i>p-valor</i>	0,156	0,103	0,053	0,045
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	9,83 ± 6,44	14,66 ± 7,25	11,26 ± 8,28	12,47 ± 9,88
	Al menos1	11,15 ± 5,98	16,94 ± 7,01	13,68 ± 8,00	14,74 ± 8,82
	<i>p-valor</i>	0,079	0,029	0,012	0,037
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	11,60 ± 6,54	16,99 ± 7,12	13,76 ± 8,34	15,50 ± 9,35
	Al menos1	9,42 ± 5,47	14,88 ± 7,09	11,43 ± 7,78	11,81 ± 8,76
	<i>p-valor</i>	0,024	0,048	0,046	0,008
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	11,37 ± 6,39	16,72 ± 7,00	13,44 ± 8,23	15,06 ± 9,24
	Al menos1	9,62 ± 5,73	15,13 ± 7,33	11,73 ± 8,01	12,21 ± 9,07
	<i>p-valor</i>	0,052	0,094	0,115	0,032
rs1558902 FTO	Sin alelo	9,88 ± 5,45	15,12 ± 6,40	11,41 ± 7,40	12,90 ± 8,68
	Al menos1	11,52 ± 6,85	17,15 ± 7,89	14,33 ± 8,79	14,98 ± 9,84
	<i>p-valor</i>	0,176	0,157	0,046	0,190
rs17817449 FTO	Sin alelo	9,88 ± 5,49	15,10 ± 6,44	11,35 ± 7,43	12,83 ± 8,71
	Al menos1	11,49 ± 6,80	17,14 ± 7,83	14,36 ± 8,72	15,03 ± 9,77
	<i>p-valor</i>	0,168	0,141	0,033	0,151
rs1421085 FTO	Sin alelo	9,88 ± 5,45	15,11 ± 6,40	11,41 ± 7,40	12,90 ± 8,68
	Al menos1	11,52 ± 6,85	17,16 ± 7,89	14,33 ± 8,79	14,98 ± 9,84
	<i>p-valor</i>	0,176	0,157	0,046	0,190
rs6567160 MC4R	Sin alelo	10,18 ± 5,72	15,68 ± 6,90	11,89 ± 7,53	12,93 ± 8,62
	Al menos1	11,77 ± 7,12	16,97 ± 7,81	14,95 ± 9,38	16,23 ± 10,47
	<i>p-valor</i>	0,274	0,401	0,055	0,093
rs757318 CRT1	Sin alelo	10,18 ± 7,20	14,98 ± 7,90	12,80 ± 9,82	13,47 ± 10,74
	Al menos1	10,85 ± 5,55	16,59 ± 6,71	12,67 ± 7,16	14,03 ± 8,41
	<i>p-valor</i>	0,096	0,032	0,401	0,275

D.E.: Desviación estándar.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo. En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 3.5. Comparación de los promedios de los pliegues adiposos en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en las mujeres de la serie argentina.

Mujeres argentinas		Pl. bicipital	Pl. tricipital	Pl. subescapular	Pl. suprailíaco
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	10,29 ± 4,47	15,78 ± 5,77	13,04 ± 8,03	14,22 ± 9,31
	Al menos 1	11,45 ± 5,00	17,61 ± 6,25	14,00 ± 7,21	13,35 ± 7,63
	<i>p</i> -valor	0,211	0,079	0,244	0,203
rs543874 SEC16B	Sin alelo	10,63 ± 4,50	16,30 ± 5,99	12,99 ± 7,23	13,97 ± 7,73
	Al menos 1	11,85 ± 5,34	18,25 ± 6,26	14,88 ± 7,79	16,69 ± 8,72
	<i>p</i> -valor	0,202	0,100	0,136	0,080
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	10,02 ± 4,33	15,83 ± 5,74	12,63 ± 7,06	14,19 ± 7,99
	Al menos 1	11,74 ± 5,05	17,77 ± 6,30	14,36 ± 7,68	15,49 ± 8,32
	<i>p</i> -valor	0,054	0,095	0,148	0,328
rs944990 FAM120AOS	Sin alelo	10,63 ± 4,96	15,93 ± 6,16	13,26 ± 7,50	13,96 ± 7,82
	Al menos 1	11,69 ± 4,65	18,53 ± 5,83	14,29 ± 7,44	16,37 ± 8,55
	<i>p</i> -valor	0,118	0,011	0,306	0,088
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	10,33 ± 4,99	16,41 ± 6,67	12,18 ± 7,46	13,66 ± 8,73
	Al menos 1	11,66 ± 4,68	17,49 ± 5,70	14,86 ± 7,31	16,03 ± 7,64
	<i>p</i> -valor	0,067	0,210	0,008	0,030
rs6567160 MC4R	Sin alelo	10,79 ± 4,76	16,55 ± 6,06	13,29 ± 7,44	14,61 ± 8,15
	Al menos 1	12,90 ± 5,19	20,00 ± 6,05	16,25 ± 7,49	17,35 ± 8,44
	<i>p</i> -valor	0,108	0,024	0,069	0,148

D.E.: Desviación estándar.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 3.6. Comparación de los promedios de los perímetros en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie argentina.

Varones argentinos		PCU	PB	PUC	PCAD
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	28,68 ± 2,20	20,25 ± 3,11	64,62 ± 10,45	74,33 ± 9,80
	Al menos1	30,42 ± 3,00	22,27 ± 3,90	70,53 ± 12,44	79,79 ± 11,95
	<i>p-valor</i>	0,003	0,009	0,014	0,014
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	29,92 ± 2,98	21,51 ± 4,03	68,07 ± 12,14	77,50 ± 11,87
	Al menos1	30,23 ± 2,89	22,30 ± 3,55	70,85 ± 12,34	80,11 ± 11,46
	<i>p-valor</i>	0,577	0,088	0,145	0,119
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	29,47 ± 2,52	20,92 ± 3,18	66,92 ± 9,85	76,29 ± 9,46
	Al menos1	30,48 ± 3,15	22,54 ± 4,12	71,02 ± 13,52	80,36 ± 12,88
	<i>p-valor</i>	0,072	0,027	0,106	0,129
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	30,76 ± 2,93	22,56 ± 3,97	71,73 ± 12,72	81,76 ± 12,35
	Al menos1	29,72 ± 2,89	21,52 ± 3,73	68,13 ± 11,92	77,15 ± 11,15
	<i>p-valor</i>	0,037	0,093	0,076	0,024
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	29,65 ± 2,84	21,04 ± 3,60	66,68 ± 11,63	75,88 ± 11,47
	Al menos1	30,32 ± 2,99	22,38 ± 3,91	71,02 ± 12,44	80,47 ± 11,61
	<i>p-valor</i>	0,125	0,027	0,027	0,006
rs944990 FAM120AOS	Sin alelo	30,30 ± 2,56	21,97 ± 3,21	69,76 ± 10,37	79,56 ± 10,03
	Al menos1	29,77 ± 3,33	21,73 ± 4,50	68,79 ± 14,30	77,60 ± 13,50
	<i>p-valor</i>	0,092	0,203	0,185	0,093
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	30,51 ± 2,91	22,57 ± 4,08	71,70 ± 12,74	80,97 ± 12,15
	Al menos1	29,52 ± 2,89	21,00 ± 3,34	66,42 ± 11,07	75,88 ± 10,61
	<i>p-valor</i>	0,041	0,018	0,005	0,013
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	30,40 ± 2,87	22,46 ± 3,88	71,25 ± 12,37	80,61 ± 11,94
	Al menos1	29,61 ± 2,98	21,07 ± 3,65	66,77 ± 11,74	76,10 ± 11,00
	<i>p-valor</i>	0,096	0,024	0,011	0,024
rs6567160 MC4R	Sin alelo	29,64 ± 2,59	21,49 ± 3,73	68,07 ± 11,61	77,24 ± 11,09
	Al menos1	31,18 ± 3,48	22,86 ± 3,96	72,62 ± 13,44	82,45 ± 12,63
	<i>p-valor</i>	0,023	0,030	0,028	0,011

D.E.: Desviación estándar; PCU: Perímetro del cuello; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; PCAD: Perímetro de la Cadera.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo. En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 3.7. Comparación de los promedios de los perímetros en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en las mujeres de la serie argentina.

Mujeres argentinas		PCU	PB	PUC	PCAD
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	28,17 ± 2,95	20,69 ± 3,71	65,16 ± 11,77	75,32 ± 12,64
	Al menos 1	29,04 ± 3,02	21,79 ± 3,37	68,52 ± 10,81	77,43 ± 10,91
	<i>p-valor</i>	0,104	0,040	0,053	0,200
rs543874 SEC16B	Sin alelo	28,41 ± 2,95	20,92 ± 3,46	66,33 ± 11,49	75,70 ± 11,91
	Al menos 1	29,34 ± 3,06	22,29 ± 3,47	69,31 ± 10,52	78,53 ± 10,60
	<i>p-valor</i>	0,115	0,023	0,078	0,083
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	28,22 ± 3,11	20,90 ± 3,72	66,36 ± 12,77	74,39 ± 11,90
	Al menos 1	29,13 ± 2,91	21,80 ± 3,33	68,17 ± 9,98	78,38 ± 10,97
	<i>p-valor</i>	0,053	0,071	0,092	0,019
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	28,66 ± 3,19	20,90 ± 3,25	65,74 ± 10,50	74,72 ± 11,23
	Al menos 1	28,82 ± 2,91	21,76 ± 3,64	68,50 ± 11,54	78,03 ± 11,53
	<i>p-valor</i>	0,655	0,123	0,144	0,099
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	28,49 ± 2,95	21,00 ± 3,61	66,43 ± 11,60	74,68 ± 11,23
	Al menos 1	28,97 ± 3,07	21,77 ± 3,42	68,21 ± 10,88	78,35 ± 11,50
	<i>p-valor</i>	0,429	0,110	0,275	0,057
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	28,52 ± 3,09	21,03 ± 3,39	66,73 ± 11,30	75,99 ± 11,21
	Al menos 1	29,24 ± 2,81	22,23 ± 3,65	68,83 ± 10,97	78,26 ± 11,99
	<i>p-valor</i>	0,153	0,088	0,254	0,248
rs6567160 MC4R	Sin alelo	28,53 ± 3,00	21,13 ± 3,38	66,77 ± 11,22	75,93 ± 11,42
	Al menos 1	30,19 ± 2,80	23,27 ± 3,89	71,61 ± 10,63	82,03 ± 10,92
	<i>p-valor</i>	0,017	0,023	0,046	0,018

D.E.: Desviación estándar; PCU: Perímetro del cuello; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; PCAD: Perímetro de la Cadera.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo. En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 3.8. Comparación de promedios de los índices de distribución adiposa y de peso en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie argentina.

Varones argentinos		IMC	IMT	ICT	ICC
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	17,94 ± 2,82	13,36 ± 1,65	0,48 ± 0,05	0,87 ± 0,06
	Al menos 1	20,30 ± 4,72	14,67 ± 3,22	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,012	0,035	0,054	0,279
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	19,31 ± 4,81	14,38 ± 3,58	0,49 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	20,16 ± 4,30	14,43 ± 2,65	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,076	0,413	0,210	0,647
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	20,79 ± 5,07	14,94 ± 3,49	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	18,64 ± 3,34	13,75 ± 2,14	0,49 ± 0,06	0,87 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,009	0,044	0,019	0,260
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	20,60 ± 4,93	14,79 ± 3,42	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	18,79 ± 3,63	13,90 ± 2,28	0,49 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,017	0,115	0,078	0,417
rs4788099 TUFM	Sin alelo	19,68 ± 5,10	13,82 ± 3,11	0,49 ± 0,07	0,86 ± 0,06
	Al menos 1	19,86 ± 4,35	14,56 ± 2,98	0,51 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,654	0,062	0,025	0,068
rs6567160 MC4R	Sin alelo	19,40 ± 4,35	14,27 ± 3,00	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	20,92 ± 4,73	14,76 ± 3,04	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,046	0,508	0,516	0,978

D.E.: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; IMT: Índice de Masa Triponderal; ICT: Índice Cintura-Talla; ICC: Índice Cintura-Cadera.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo. En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 3.9. Comparación de promedios de los índices de distribución adiposa y de peso en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en las mujeres de la serie argentina.

Mujeres argentinas		IMC	IMT	ICT	ICC
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	18,97 ± 4,56	14,17 ± 2,79	0,49 ± 0,06	0,87 ± 0,06
	Al menos 1	19,58 ± 3,70	14,48 ± 2,12	0,51 ± 0,06	0,89 ± 0,07
	<i>p</i> -valor	0,149	0,260	0,046	0,062
rs543874 SEC16B	Sin alelo	18,92 ± 3,80	14,07 ± 2,08	0,49 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	20,17 ± 4,22	14,91 ± 2,68	0,51 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	<i>p</i> -valor	0,062	0,071	0,064	0,703
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	18,60 ± 3,39	13,63 ± 1,92	0,49 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	Al menos 1	19,87 ± 4,27	14,71 ± 2,54	0,51 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	<i>p</i> -valor	0,099	0,072	0,111	0,661
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	18,87 ± 4,31	14,37 ± 2,68	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	19,78 ± 3,71	14,39 ± 2,08	0,50 ± 0,06	0,87 ± 0,07
	<i>p</i> -valor	0,057	0,592	0,439	0,238
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	19,46 ± 3,98	14,47 ± 2,24	0,51 ± 0,07	0,90 ± 0,07
	Al menos 1	19,41 ± 4,00	14,39 ± 2,38	0,50 ± 0,06	0,87 ± 0,06
	<i>p</i> -valor	0,985	0,654	0,250	0,014
rs4788099 TUFM	Sin alelo	19,82 ± 4,62	14,37 ± 2,75	0,50 ± 0,06	0,86 ± 0,06
	Al menos 1	19,24 ± 3,77	14,39 ± 2,22	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	<i>p</i> -valor	0,656	0,511	0,470	0,088
rs6567160 MC4R	Sin alelo	19,11 ± 3,91	14,28 ± 2,33	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	Al menos 1	21,09 ± 4,23	15,05 ± 2,50	0,51 ± 0,06	0,87 ± 0,06
	<i>p</i> -valor	0,039	0,124	0,219	0,976
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	19,23 ± 3,69	14,27 ± 2,07	0,50 ± 0,06	0,89 ± 0,06
	Al menos 1	19,66 ± 4,34	14,59 ± 2,66	0,50 ± 0,06	0,87 ± 0,07
	<i>p</i> -valor	0,753	0,792	0,353	0,061

D.E.: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; IMT: Índice de Masa Triponderal; ICT: Índice Cintura-Talla; ICC: Índice Cintura-Cadera.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 3.10. Comparación de promedios de los índices de adiposidad total, relativa, mesobraquial y endomorfia en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie argentina.

Varones argentinos		Σ pliegues	%GC	AGB	IAB	Endomorfia
		Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	42,17 \pm 22,86	23,14 \pm 7,54	12,68 \pm 7,38	35,90 \pm 10,50	4,07 \pm 1,76
	Al menos 1	56,27 \pm 30,28	27,22 \pm 8,03	17,15 \pm 10,02	40,05 \pm 10,51	5,10 \pm 2,08
	<i>p-valor</i>	0,017	0,027	0,015	0,069	0,022
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	47,31 \pm 24,41	25,02 \pm 8,15	14,07 \pm 7,21	37,77 \pm 9,91	4,51 \pm 1,93
	Al menos 1	57,73 \pm 31,96	27,36 \pm 7,93	17,78 \pm 10,90	40,23 \pm 11,02	5,16 \pm 2,12
	<i>p-valor</i>	0,063	0,120	0,069	0,236	0,081
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	48,23 \pm 30,78	24,70 \pm 8,39	14,45 \pm 9,59	37,25 \pm 10,44	4,48 \pm 2,13
	Al menos 1	56,79 \pm 28,26	27,49 \pm 7,75	17,41 \pm 9,65	40,52 \pm 10,55	5,15 \pm 1,99
	<i>p-valor</i>	0,026	0,033	0,019	0,071	0,036
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	57,85 \pm 29,91	27,64 \pm 7,94	17,67 \pm 10,16	40,33 \pm 10,12	5,21 \pm 2,038
	Al menos 1	47,83 \pm 28,00	24,82 \pm 8,035	14,49 \pm 8,84	37,83 \pm 11,10	4,48 \pm 2,03
	<i>p-valor</i>	0,018	0,039	0,023	0,137	0,022
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	56,59 \pm 29,40	27,31 \pm 7,90	17,26 \pm 9,85	39,99 \pm 10,28	5,11 \pm 2,03
	Al menos 1	49,017 \pm 29,08	25,12 \pm 8,21	14,88 \pm 9,37	38,16 \pm 11,02	4,58 \pm 2,08
	<i>p-valor</i>	0,059	0,106	0,054	0,234	0,085
rs17817449 FTO	Sin alelo	49,17 \pm 26,84	25,30 \pm 7,76	14,87 \pm 8,26	38,18 \pm 10,22	4,58 \pm 1,93
	Al menos 1	58,42 \pm 31,69	27,68 \pm 8,32	17,86 \pm 10,99	40,42 \pm 11,00	5,25 \pm 2,17
	<i>p-valor</i>	0,066	0,069	0,161	0,215	0,064
rs1421085 FTO	Sin alelo	49,31 \pm 26,70	25,38 \pm 7,74	14,89 \pm 8,21	38,18 \pm 10,15	4,59 \pm 1,92
	Al menos 1	58,40 \pm 31,94	27,62 \pm 8,37	17,87 \pm 11,07	40,45 \pm 11,09	5,25 \pm 2,18
	<i>p-valor</i>	0,081	0,087	0,187	0,213	0,080
rs4788099 TUFM	Sin alelo	51,28 \pm 34,45	25,04 \pm 8,29	15,91 \pm 11,49	36,64 \pm 11,09	4,56 \pm 2,18
	Al menos 1	53,91 \pm 28,10	26,73 \pm 8,02	16,32 \pm 9,22	39,86 \pm 10,43	4,97 \pm 2,03
	<i>p-valor</i>	0,379	0,268	0,544	0,097	0,237
rs6567160 MC4R	Sin alelo	50,69 \pm 27,58	25,83 \pm 7,97	15,60 \pm 9,28	39,08 \pm 10,63	4,73 \pm 2,01
	Al menos 1	60,63 \pm 33,16	27,87 \pm 8,30	17,93 \pm 10,62	39,54 \pm 10,68	5,30 \pm 2,15
	<i>p-valor</i>	0,098	0,197	0,177	0,933	0,161
rs757318 CRT1	Sin alelo	51,43 \pm 34,75	25,07 \pm 8,40	15,76 \pm 11,66	36,32 \pm 10,40	4,61 \pm 2,23
	Al menos 1	54,40 \pm 26,26	27,08 \pm 7,86	16,49 \pm 8,53	40,72 \pm 10,45	5,03 \pm 1,96
	<i>p-valor</i>	0,113	0,075	0,081	0,010	0,124

Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; AGB: Área Grasa del Brazo; D.E.: Desviación estándar; IAB: Índice Adiposo Braquial.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 3.11. Comparación de promedios de los índices de adiposidad total, relativa, mesobraquial y endomorfia en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en las mujeres de la serie argentina.

Mujeres argentinas		Σ pliegues	%GC	AGB	IAB	Endomorfia
		Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	53,33 \pm 25,69	26,47 \pm 8,76	15,04 \pm 7,91	41,06 \pm 8,05	5,10 \pm 1,83
	Al menos1	58,59 \pm 24,27	28,70 \pm 8,51	17,22 \pm 7,80	43,28 \pm 10,46	5,53 \pm 1,75
	<i>p-valor</i>	0,134	0,118	0,055	0,268	0,113
rs543874 SEC16B	Sin alelo	54,02 \pm 23,43	26,98 \pm 8,34	15,44 \pm 7,44	41,88 \pm 10,38	5,18 \pm 1,71
	Al menos1	61,67 \pm 26,39	29,65 \pm 8,91	18,32 \pm 8,30	43,71 \pm 8,64	5,75 \pm 1,85
	<i>p-valor</i>	0,112	0,097	0,054	0,291	0,092
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	52,67 \pm 23,50	26,42 \pm 8,78	15,08 \pm 7,26	40,78 \pm 9,46	5,09 \pm 1,76
	Al menos1	59,56 \pm 25,30	28,97 \pm 8,42	17,40 \pm 8,14	43,66 \pm 9,87	5,58 \pm 1,77
	<i>p-valor</i>	0,127	0,131	0,097	0,130	0,143
rs944990 FAM120AOS	Sin alelo	53,94 \pm 25,03	26,76 \pm 9,10	15,46 \pm 7,96	40,41 \pm 9,70	5,12 \pm 1,82
	Al menos1	60,88 \pm 24,03	29,64 \pm 7,70	17,94 \pm 7,58	45,48 \pm 9,17	5,76 \pm 1,67
	<i>p-valor</i>	0,062	0,065	0,031	0,008	0,045
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	52,57 \pm 25,93	26,07 \pm 9,42	15,70 \pm 8,31	41,67 \pm 11,00	5,09 \pm 1,93
	Al menos1	60,26 \pm 23,43	29,48 \pm 7,68	17,15 \pm 7,50	43,26 \pm 8,70	5,62 \pm 1,63
	<i>p-valor</i>	0,028	0,028	0,131	0,262	0,067
rs6567160 MC4R	Sin alelo	55,36 \pm 24,44	27,47 \pm 8,75	15,80 \pm 7,44	42,04 \pm 10,21	5,29 \pm 1,78
	Al menos1	66,50 \pm 25,63	31,14 \pm 7,53	20,90 \pm 9,23	45,85 \pm 6,11	5,98 \pm 1,71
	<i>p-valor</i>	0,067	0,076	0,019	0,073	0,109

Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; AGB: Área Grasa del Brazo; D.E.: Desviación estándar; IAB: Índice Adiposo Braquial.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

3.3.2. Análisis del riesgo poligénico de obesidad

Como se ha explicado en la metodología, se elaboraron dos puntuaciones de riesgo genético (PRG) para cada una de las muestras analizadas. Una de las puntuaciones se construyó a partir de todos los SNPs genotipados que se encontraban en equilibrio H-W en la muestra argentina. Esta Puntuación de Riesgo Genético Total (**PRGT**) estuvo conformada por el sumatorio de un total de 28 polimorfismos que se relacionan a continuación: rs1137101 (LEPR), rs543874 (SEC16B), rs6548238 (TMEM18), rs7566605 (INSIG2) rs11676272 (ADCY3), rs10938397 (GNPDA2), rs1801260 (CLOCK) rs987237 (TFAP2B) rs7804463 (EXOC4) rs13253111 (ELP3), rs944990 (FAM120AOS) rs3829849 (LMX1B), rs10887741 (PAPSS2), rs7132908 (FAIM2), rs7138803 (FAIM2), rs12429545 (OLFM4), rs693839 (SPRY2), rs8036270 (GABRG3),

rs1558902, rs17817449, rs9939609, rs1421085 (FTO), rs3751723 (IRX3) rs4788099 (TUFM), rs6567160 (MC4R), rs8092503 (RAB27B), rs757318 (CRTC1) y rs3761445 (PLA2G6). Puesto que los homocigotos para el alelo de riesgo suman dos puntos, los heterocigotos un punto y los homocigotos para el alelo alterno cero puntos, el intervalo de valores posibles para la PRGT de cada individuo podía oscilar entre cero y 56 puntos. No obstante, para el total de la muestra, el valor mínimo real fue de cinco puntos y el máximo de 30 puntos.

Para la elaboración de la PRG específica de la serie argentina (**PRGA**) se aplicaron los requisitos detallados en la metodología y la tabla de inclusión de los SNPs se puede consultar en el anexo 6 (tabla 1). Finalmente, se incluyeron trece polimorfismos que se detallan a continuación: rs1137101 (LEPR), rs543874 (SEC16B), rs6548238 (TMEM18) rs7566605 (INSIG2), rs11676272 (ADCY3), rs10938397 (GNPDA2), rs987237 (TFAP2B), rs944990 (FAM120AOS), rs10887741 (PAPSS2), rs17817449, rs1421085 (FTO), rs6567160 (MC4R) y rs757318 (CRTC1). Los polimorfismos relacionados con el gen FAIM2 (rs7132908, rs7138803), fueron descartados de esta puntuación porque, a pesar de que se observaron asociaciones con distintas variables, estas fueron a favor del alelo de riesgo en los varones. Es decir, que los promedios de los indicadores antropométricos utilizados disminuían en presencia del alelo de riesgo, únicamente en la serie masculina. Por tanto, la puntuación final, estuvo compuesta por trece SNPs, y su valor podía oscilar entre los cero y los 26 puntos. El valor mínimo real encontrado fue de un punto y el valor máximo de 15 puntos. En la tabla 3.12 se muestran los promedios de la PRGT y PRGA para el total de la muestra argentina y para la serie femenina y masculina, no encontrándose diferencias significativas entre sexos para ninguna de las puntuaciones.

Tabla 3.12. Promedios de las puntuaciones de riesgo genético en la serie argentina.

	Puntuación de Riesgo Total (28 SNPs)		Puntuación de Riesgo Específica (13 SNPs)	
	<u>N</u>	<u>Media ± D. E</u>	<u>N</u>	<u>Media ± D. E</u>
Total	282	17,35 ± 4,13	282	7,74 ± 2,54
Varón	142	17,70 ± 4,14	142	7,89 ± 2,46
Mujer	140	16,99 ± 4,11	140	7,59 ± 2,62
Comparación de medias	U=9061,00; <i>p</i> =0,198		U=9404,00; <i>p</i> =0,430	

D.E.: Desviación estándar; SNPs: Polimorfismos de un solo nucleótido.

Posteriormente, se calcularon los percentiles de la **PRGT**, con el objetivo de comparar entre los grupos puntuación genética, los promedios con las variables antropométricas más relacionadas con la adiposidad o más comunes en los estudios de condición nutricional infantil (Pliegues: bicipital, tricípital, subescapular, suprailíaco; PB, PCU, IMC, ICT, sumatorio de cuatro pliegues, %GC y el AGB). Inicialmente, se había considerado emplear como puntos de corte los valores correspondientes al P75 (punto de corte en 20 puntos), y al P90 (punto de corte en 23 puntos) (anexo 8, tablas 1-2). Sin embargo, debido a las características de la muestra, cuya puntuación de riesgo genético tiene una distribución asimétrica desplazada hacia valores más bajos (anexo 9, figura 1-2), se tomó finalmente como punto de corte el correspondiente al P50 (17 puntos).

En la tabla 3.13, se muestra la comparación de medias de cada una de las variables antropométricas incluidas en el análisis por debajo y por encima del P50 de la PRGT. En primer lugar, resulta llamativo que en la serie femenina todas las variables (excepto el ICT) aumentan al menos en una unidad en el grupo de mujeres cuyo PRGT se encontraba en la categoría de mayor riesgo, mientras que en la serie masculina los promedios son prácticamente iguales en seis de las once dimensiones analizadas (pliegues bicipital y subescapular, PB, PCU, IMC e ICT). El resto de las variables registran un aumento entre los varones de mayor riesgo, pero siempre es más moderada que en las mujeres y en ningún caso se alcanzó la validez estadística. En relación con la serie femenina, hay que

señalar que el aumento del promedio del PB fue significativo, pero también el pliegue subescapular y el AGB obtuvieron promedios marcadamente mayores entre el grupo de mayor riesgo, especialmente el AGB que fue casi tres puntos superior. También, es necesario subrayar en la serie femenina que, aunque no se encontraron diferencias significativas entre los grupos genéticos para el PUC y el sumatorio de los pliegues, el aumento del promedio en la categoría de riesgo >P50 fue de 2,77 y 6,24 puntos más respectivamente.

Tabla 3.13. Promedios de las variables antropométricas relativas a exceso de peso y de grasa en la serie argentina comparando entre grupos de riesgo genético utilizando la puntuación total 28 SNPs

<u>Variables</u>	<u>Puntuación de riesgo genético</u>	<u>Varones</u>			<u>Mujeres</u>		
		<u>N</u>	<u>Media ± D. E</u>	<u>p-valor</u>	<u>N</u>	<u>Media ± D. E</u>	<u>p-valor</u>
Pliegue Bicipital	≤ P50	67	10,48 ± 7,11	0,209	78	10,59 ± 4,38	0,358
	> P50	75	10,75 ± 5,20		62	11,69 ± 5,35	
Pliegue Tricipital	≤ P50	67	15,36 ± 7,62	0,113	78	16,24 ± 5,89	0,130
	> P50	75	16,64 ± 6,72		62	18,00 ± 6,36	
Pliegue Subescapular	≤ P50	67	12,45 ± 9,00	0,333	78	12,74 ± 7,12	0,083
	> P50	74	12,96 ± 7,36		62	14,89 ± 7,78	
Pliegue Suprailíaco	≤ P50	67	13,55 ± 10,00	0,336	77	14,36 ± 7,46	0,490
	> P50	75	14,09 ± 8,58		62	15,76 ± 9,02	
PB	≤ P50	67	21,89 ± 4,29	0,609	78	20,83 ± 3,16	0,036
	> P50	75	21,84 ± 3,39		61	22,20 ± 3,80	
PUC	≤ P50	67	69,66 ± 13,15	0,953	78	66,21 ± 10,96	0,129
	> P50	75	69,02 ± 11,50		62	68,98 ± 11,39	
IMC	≤ P50	67	19,98 ± 4,74	0,809	78	18,81 ± 3,38	0,150
	> P50	75	19,68 ± 4,29		62	20,10 ± 4,57	
ICT	≤ P50	67	0,506 ± 0,070	0,769	78	0,495 ± 0,061	0,236
	> P50	75	0,500 ± 0,061		62	0,508 ± 0,059	
∑ pliegues	≤ P50	67	51,84 ± 32,61	0,178	77	54,10 ± 22,99	0,242
	> P50	74	54,76 ± 26,31		62	60,34 ± 26,59	
%GC	≤ P50	67	25,65 ± 8,52	0,171	77	27,19 ± 8,59	0,279
	> P50	74	27,04 ± 7,65		62	28,96 ± 8,64	
AGB	≤ P50	67	15,84 ± 10,96	0,201	78	15,24 ± 6,88	0,077
	> P50	75	16,59 ± 8,45		61	18,15 ± 8,77	

D.E.: Desviación estándar; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; ∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal Siri; AGB: Área Grasa del Brazo.

En negrita valores considerados válidos ($p < 0,05$).

Igualmente, se analizaron el P75 y el P90 para la PRGA (anexo 8, tablas 3-4) pero, siguiendo el mismo razonamiento explicado anteriormente, finalmente se aplicó el P50 en el texto principal de los resultados. El P50 de la PRGE fueron 8 puntos, estableciéndose como punto de corte para el riesgo genético.

En relación con los resultados mostrados en la tabla 3.14, es destacable que en la serie masculina no se observaron diferencias significativas en función de la categoría de riesgo genético para ninguna de las variables antropométricas. Sin embargo, todos los promedios (a excepción del ICT) aumentaron en el grupo de mayor de puntuación genética, y en algunos casos estos incrementos fueron notables. Por ejemplo, la media del sumatorio de los pliegues adiposos aumentó 7,44 puntos en el grupo de varones cuya PRGA estaba por encima del P50, siendo los pliegues subescapular y suprailíaco los que más aumentaron, ya que lo hicieron en 2,18 y 1,89 puntos respectivamente. Por otra parte, en la serie femenina se observaron diferencias significativas en los pliegues del tríceps y el suprailíaco, para los que la media en el grupo de mayor riesgo genético aumentó 2,48 puntos para el primero y 2,57 para el segundo. Al igual que en la serie masculina, el incremento del sumatorio de los pliegues adiposos fue llamativo, siendo el promedio en el grupo de mayor riesgo genético de $61,71 \pm 22,82$ mm, es decir 7,45 puntos mayor en comparación con el grupo de mujeres cuya PRGA se encontraba por debajo del P50. También, resulta imprescindible destacar que otras variables derivadas del componente adiposo como el %GC y el AGB aumentaron 3,1 y 2,96 puntos respectivamente. Otra observación es que en la categoría de mayor riesgo genético (>P50), en la serie femenina, todas las variables mostraron promedios similares al aplicar la PRGA respecto a la PRGT. Sin embargo, en la serie masculina, al utilizar la PRGA, los promedios de variables como los pliegues adiposos subescapular, suprailíaco, el PB o el AGB fueron superiores en el grupo de mayor riesgo genético que al aplicar la PRGT. Por tanto, aunque se obtuvo una

información similar, con la PRGA se hizo utilizando menos de la mitad de los marcadores genéticos analizados en la PRGT.

Tabla 3.14. Promedios de las variables antropométricas relativas a exceso de peso y de grasa en la serie argentina comparando entre grupos de riesgo genético utilizando la puntuación específica de 13 SNPs

<u>Variables</u>	<u>Puntuación de riesgo genético</u>	<u>Varones</u>			<u>Mujeres</u>		
		<u>N</u>	<u>Media ± D. E</u>	<u>p-valor</u>	<u>N</u>	<u>Media ± D. E</u>	<u>p-valor</u>
Pliegue Bicipital	≤ P50	110	10,13±5,72	0,227	106	10,67±5,00	0,112
	> P50	32	11,52±6,86		34	11,84±4,50	
Pliegue Tricipital	≤ P50	110	15,52±6,68	0,326	106	16,15±6,32	0,017
	> P50	32	16,98±7,96		34	18,63±5,49	
Pliegue Subescapular	≤ P50	110	11,96±7,46	0,242	106	13,21±7,65	0,135
	> P50	32	14,14±9,22		34	14,59±7,10	
Pliegue Suprailíaco	≤ P50	110	13,17±8,64	0,374	106	14,08±8,33	0,035
	> P50	32	15,06±10,25		34	16,65±7,74	
PB	≤ P50	110	21,69±3,80	0,455	106	20,99±3,53	0,025
	> P50	32	22,18±3,91		34	22,24±3,37	
PUC	≤ P50	110	68,99±11,98	0,634	106	66,72±11,50	0,194
	> P50	32	69,93±12,88		34	68,77±10,60	
IMC	≤ P50	110	19,63±4,18	0,790	106	19,03±4,11	0,066
	> P50	32	20,16±5,04		34	20,03±3,71	
ICT	≤ P50	110	0,501±0,066	0,637	106	0,501±0,062	0,672
	> P50	32	0,505±0,064		34	0,502±0,057	
∑ pliegues	≤ P50	110	50,78±27,19	0,212	106	54,26±25,50	0,045
	> P50	32	58,22±32,91		34	61,71±22,82	
% GC	≤ P50	110	25,83±7,62	0,297	106	26,89±9,13	0,047
	> P50	32	27,42±8,86		34	29,99±7,27	
AGB	≤ P50	110	15,58±9,16	0,297	106	15,46±7,98	0,009
	> P50	32	17,44±10,58		34	18,44±7,36	

D.E.: Desviación estándar; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; ∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal Siri; AGB: Área Grasa del Brazo.

En negrita valores considerados válidos ($p < 0,05$).

Como se ha detallado en la metodología, para el subgrupo de escolares de entre los nueve y diez años, también se calculó el Z-score para cada una de las variables antropométricas escogidas comparando el valor registrado para cada sujeto con la mediana de su conjunto

muestral. En las figuras 3.10 a la 3.14 se pueden ver las gráficas de cajas y bigotes en las que se representan los Z-score para cada grupo de riesgo genético.

En todos los pliegues subcutáneos se observa como los valores promedio (media y mediana) de los Z-score aumentan entre aquellos sujetos que presentaron una PRGA por encima del P50, aunque en ningún caso se alcanzó la significación estadística. Por ejemplo, para un pliegue adiposo periférico (el tricipital) y otro troncal (el suprailíaco) se detectaron incrementos en los promedios de 0,249 y 0,274 puntos de desviación respectivamente, en comparación con los Z-score medio de los sujetos que se encontraban en la categoría de menor carga genética. Puesto que en todos los pliegues se produce un incremento de los promedios Z-score en el grupo de mayor carga genética, también lo hace el sumatorio de los pliegues que revela una diferencia de 0,248 puntos mayor respecto a los sujetos cuya PRGA estuvo por debajo del P50. En relación con las variables indicativas de adiposidad abdominal, el incremento del promedio del Z-score para el PUC fue bastante más moderado que en el grupo anterior de variables y para el ICT se observó una disminución de la media del Z-score en los sujetos con una PRGA por encima del P50. Resultados más remarcables se obtuvieron para el PB, el AGB y el %GC, cuyas diferencias en las medias de los Z-score entre los grupos de PRGA registraron incrementos de 0,217, 0,218 y 0,243 puntos respectivamente, respecto al promedio obtenido para los sujetos que estaban en el grupo de menor puntuación genética. El Z-score del IMC, sin embargo, aumentó muy levemente en la categoría de PRGA por encima del P50.

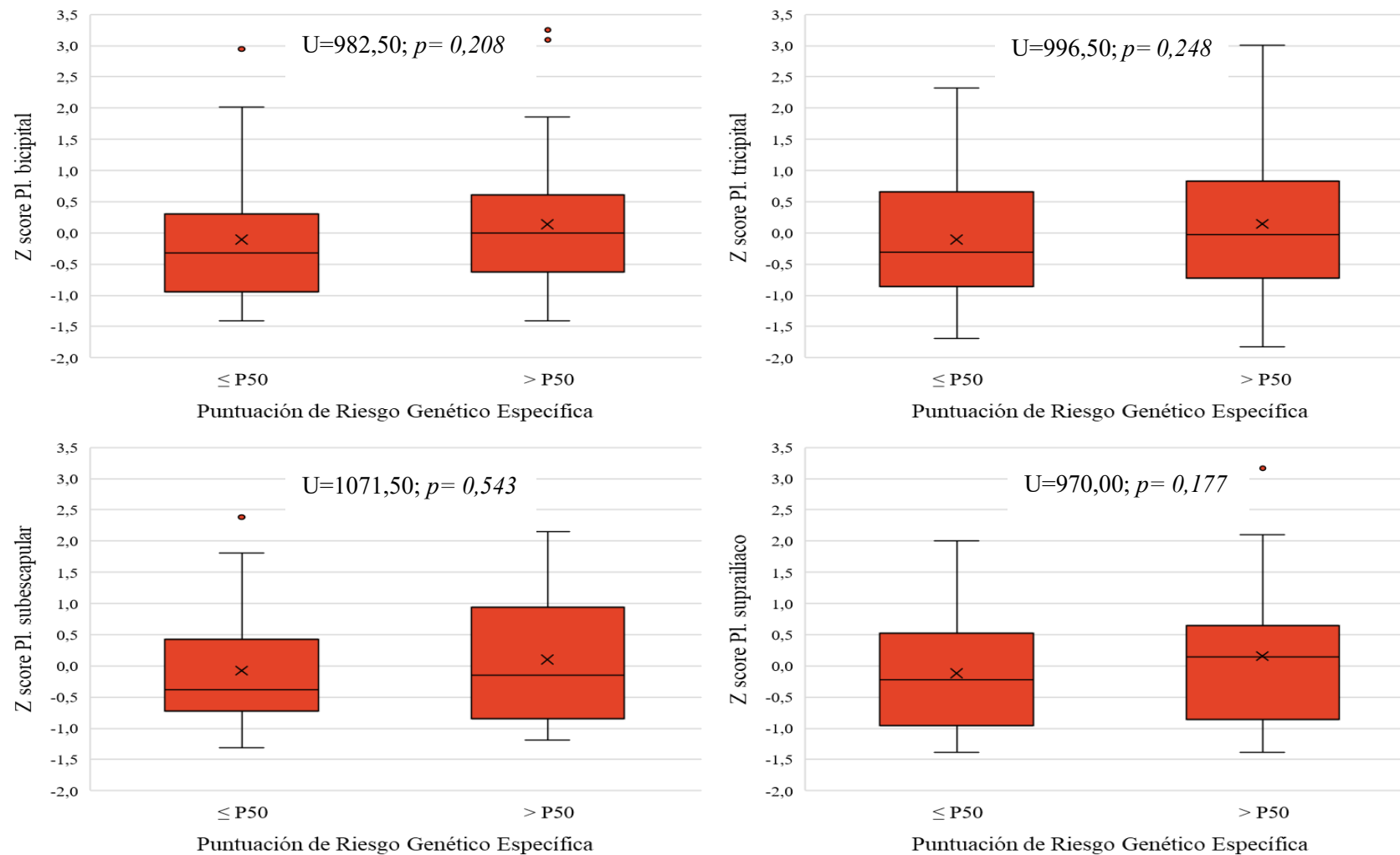


Figura 3.10. Comparación de las desviaciones estandarizadas de los pliegues adiposos entre los grupos de riesgo genético para el subgrupo de individuos entre nueve y diez años en la serie argentina. U: estadístico U Mann-Whitney; $p=$ p-valor.

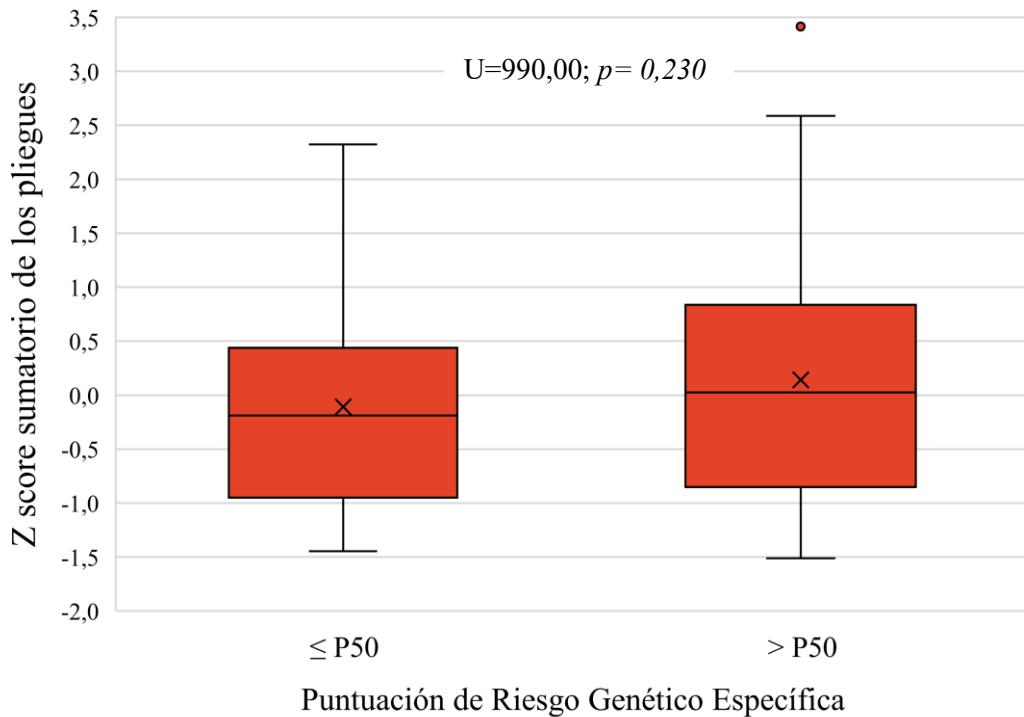


Figura 3.11. Comparación de las desviaciones estandarizadas del sumatorio de los pliegues adiposos entre los grupos de riesgo genético para el subgrupo de individuos entre nueve y diez años en la serie argentina. U: estadístico U Mann-Whitney; $p=$ p-valor.

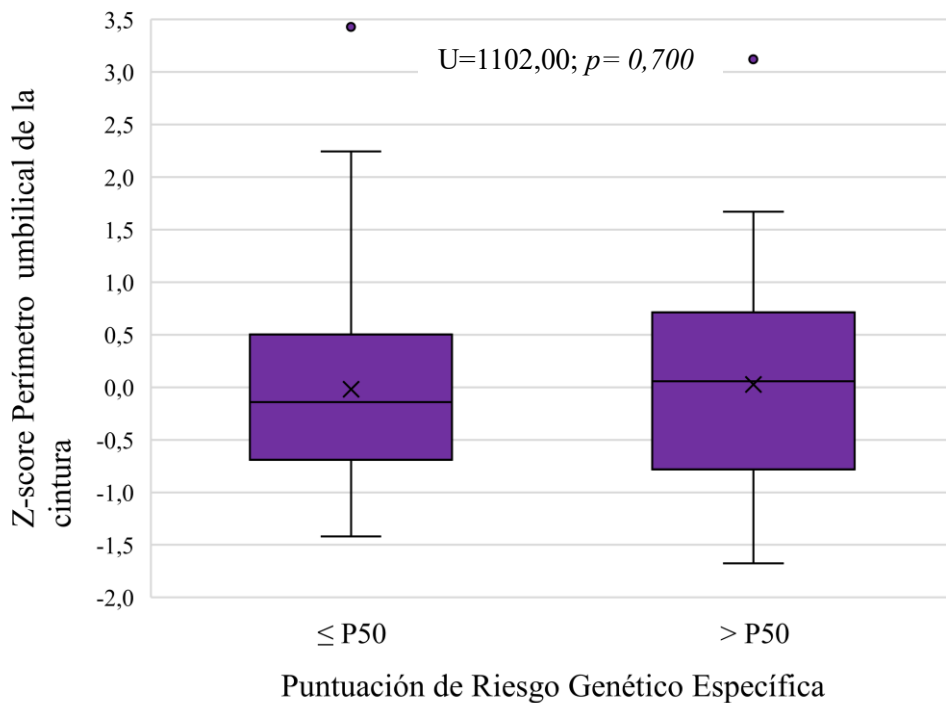


Figura 3.12. Comparación de las desviaciones estandarizadas del perímetro umbilical entre los grupos de riesgo genético para el subgrupo de individuos entre nueve y diez años en la serie argentina. U: estadístico U Mann-Whitney; $p=$ p-valor.

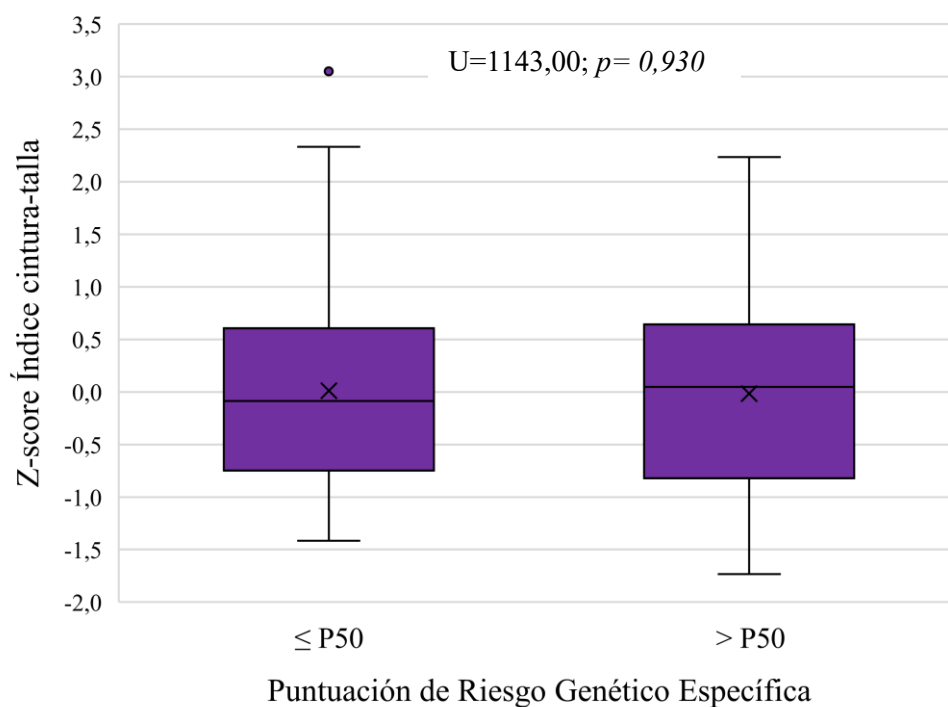


Figura 3.13. Comparación de las desviaciones estandarizadas del Índice cintura talla entre los grupos de riesgo genético para el subgrupo de individuos entre nueve y diez años en la serie argentina. U: estadístico U Mann-Whitney; $p=$ p-valor.

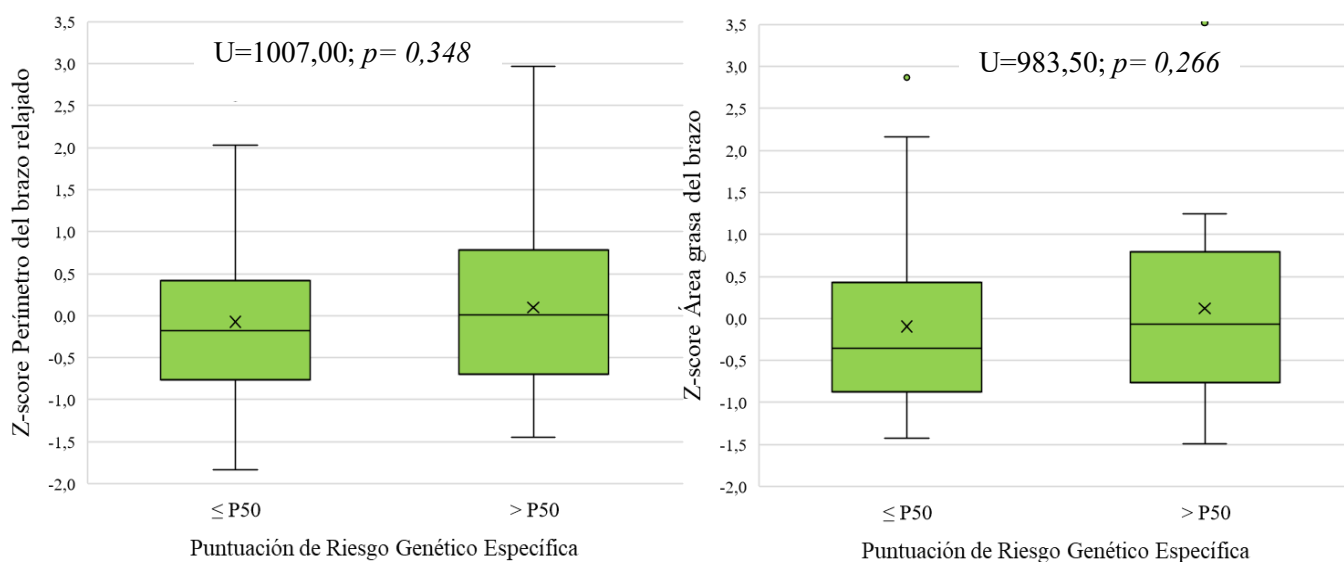


Figura 3.13. Comparación de las desviaciones estandarizadas del perímetro brazo relajado y del área grasa del brazo entre los grupos de riesgo genético para el subgrupo de individuos entre nueve y diez años en la serie argentina. U: estadístico U Mann-Whitney; $p=$ p-valor.

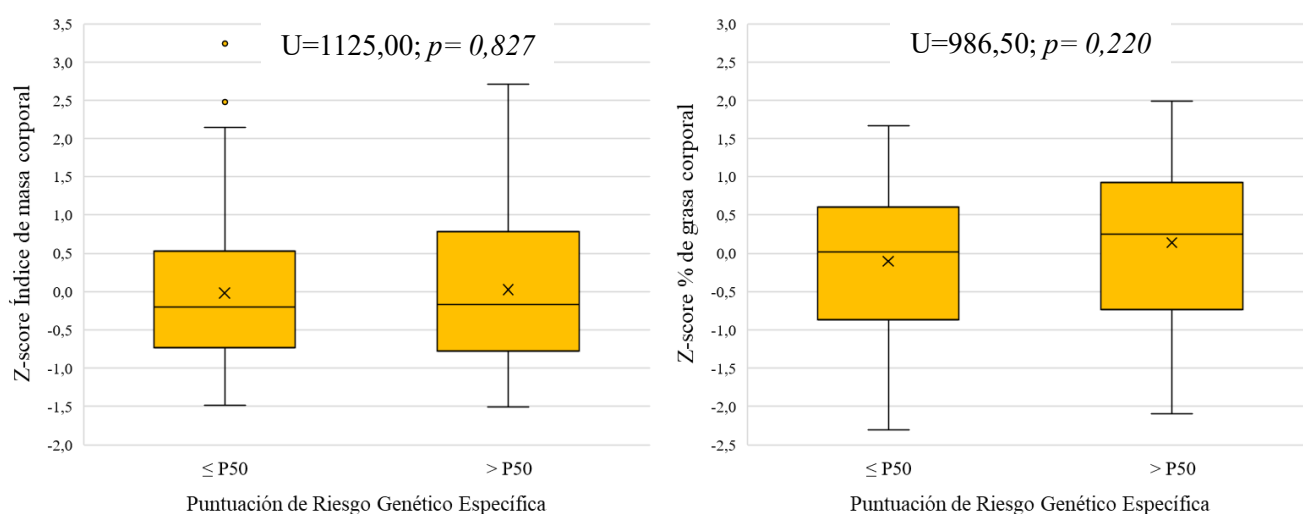


Figura 3.14. Comparación de las desviaciones estandarizadas del índice de masa corporal y del porcentaje de grasa corporal entre los grupos de riesgo genético para el subgrupo de individuos entre nueve y diez años en la serie argentina. U: estadístico U Mann-Whitney; $p=$ p-valor.

Por último, también es importante destacar que en todas las variables antropométricas (a excepción del ICT) los promedios de Z-score correspondientes a los individuos que se encontraban por debajo del P50 para la PRGA fueron valores negativos, situándose por tanto por debajo de la mediana del grupo de niños y niñas con edades comprendidas entre los nueve y los diez años. Los promedios de los Z-score para todas las variables según el grupo de PRGA (P50) se pueden consultar en el anexo 7 (tabla 1).

En la tabla 3.15 se presentan los valores obtenidos en el análisis de regresión lineal utilizando la PRGT (28 SNPs) como variable independiente, frente a las variables antropométricas de obesidad escogidas. Para las mujeres se obtuvieron valores significativos para tres indicadores de adiposidad (pliegue tricípital, PB y AGB). Según el coeficiente β estándar, por cada alelo de riesgo presente en un sujeto, el pliegue tricípital aumentaría 0,167 mm, el PB se incrementaría 0,17 cm y el AGB 0,169 cm². Sin embargo, no se puede pasar por alto que entre la serie masculina ninguna asociación alcanzó la significación.

Tabla 3.15. Valoración del efecto aditivo sobre las variables antropométricas de cada alelo de la puntuación de riesgo genético total (28 SNPs) para la muestra argentina

<u>Variables</u>	<u>Sexo</u>	<u>Coefic. no estándar</u>	<u>I.C.</u>	<u>Coefic. β estándar</u>	<u>p-valor</u>
Pliegue Bicipital	Varones	0,030	-0,218-0,279	0,020	0,810
	Mujeres	0,089	-0,109-0,287	0,075	0,377
Pliegue Tricipital	Varones	0,183	-0,105-0,470	0,106	0,211
	Mujeres	0,250	0,002-0,498	0,167	0,048
Pliegue Subescapular	Varones	0,307	-0,027-0,642	0,152	0,071
	Mujeres	0,182	-0,123-0,486	0,100	0,241
Pliegue Suprailíaco	Varones	0,108	-0,265-0,481	0,048	0,569
	Mujeres	0,145	-0,189-0,480	0,073	0,392
PB	Varones	0,002	-0,152-0,157	0,002	0,977
	Mujeres	0,145	0,003-0,287	0,170	0,046
PUC	Varones	0,006	-0,489-0,501	0,002	0,982
	Mujeres	0,279	-0,177-0,736	0,103	0,228
IMC	Varones	0,000	-0,181-0,181	0,000	0,999
	Mujeres	0,102	-0,061-0,264	0,104	0,219
ICT	Varones	0,001	-0,002-0,003	0,040	0,635
	Mujeres	0,001	-0,001-0,004	0,093	0,274
Σ pliegues	Varones	0,758	-0,455-1,971	0,104	0,219
	Mujeres	0,660	-0,349-1,669	0,110	0,198
% GC	Varones	0,262	-0,071-0,594	0,131	0,122
	Mujeres	0,287	-0,063-0,637	0,137	0,108
AGB	Varones	0,147	-0,244-0,537	0,063	0,458
	Mujeres	0,324	0,005-0,642	0,169	0,047

Coefic.: coeficiente; I.C.: Intervalo de Confianza; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues; %GC: % de Grasa Corporal Siri; AGB: Área Grasa del Brazo.

En negrita valores significativos ($p < 0,05$).

El mismo procedimiento se replicó para la PRGA (elaborada con 13 SNPs) (tabla 3.16). En este análisis de regresión lineal, tanto en la serie femenina como en la masculina, se observaron algunas asociaciones significativas de las variables dependientes. En la serie femenina, cinco de ellas alcanzaron la significación estadística (pliegue tricipital, PB, sumatorio de pliegues, %GC y AGB) y otras cuatro quedaron cercanas al límite de la significación estadística (pliegue bicipital, pliegue suprailíaco, PUC e IMC). En el caso del pliegue tricipital se observó un coeficiente β mayor que con la PRGT. Aquí, el pliegue aumentaría 0,251 mm por cada alelo de riesgo añadido en la PRGA. Esta misma tendencia

se observa en el PB, cuyo incremento también sería mayor que en el anterior caso (0,201 cm) y en el AGB (0,223 cm²). En el caso de los dos indicadores que tienen asociación con la PRGA, pero no con la PRGT, el coeficiente β indica que, por cada alelo de riesgo presente, una niña o adolescente, aumentaría un 0,19 mm su sumatorio de pliegues y un 0,22% su adiposidad relativa total. Por otro lado, en la serie masculina, alcanzaron la significación estadística tres de los cuatro pliegues adiposos, el tricipital, el subescapular y el suprailíaco cuyos coeficientes β indicaron aumentos por cada alelo de riesgo presente en la PRGA de 0,17 mm, 0,20 mm y 0,18 mm, respectivamente. En concordancia con estos resultados también fue significativa la asociación con el sumatorio de los pliegues ($\beta=0,174$). En cuanto a la adiposidad relativa corporal un niño o adolescente aumentaría su %GC casi un 0,20% por cada alelo de riesgo presente en su PRGA. Cabe recalcar que, ambas series las asociaciones que se encontraron estuvieron relacionadas con variables de adiposidad corporal y mesobraquial, pero no con indicadores de distribución de la grasa corporal o de la condición nutricional como el IMC.

Tabla 3.16. Valoración del efecto aditivo sobre las variables antropométricas de cada alelo de la puntuación de riesgo genético específico (13 SNPs) para la muestra argentina

<u>Variables</u>	<u>Sexo</u>	<u>Coefic. no estándar</u>	<u>I.C.</u>	<u>Coefic. β estándar</u>	<u>p-valor</u>
Pliegue Bicipital	Varones	0,374	-0,039-0,788	0,149	0,076
	Mujeres	0,261	-0,047-0,569	0,141	0,096
Pliegue Tricipital	Varones	0,494	0,014-0,973	0,169	0,044
	Mujeres	0,587	0,205-0,969	0,251	0,003
Pliegue Subescapular	Varones	0,671	0,127-1,215	0,203	0,016
	Mujeres	0,380	-0,095-0,855	0,133	0,116
Pliegue Suprailíaco	Varones	0,662	0,044-1,28	0,176	0,036
	Mujeres	0,448	-0,074-0,970	0,143	0,092
PB	Varones	0,184	-0,074-0,443	0,118	0,162
	Mujeres	0,268	0,047-0,488	0,201	0,018
PUC	Varones	0,519	-0,310-1,35	0,104	0,218
	Mujeres	0,603	-0,109-1,31	0,141	0,096
IMC	Varones	0,161	-0,143-0,465	0,088	0,297
	Mujeres	0,213	-0,040-0,467	0,140	0,099
ICT	Varones	0,002	-0,002-0,007	0,092	0,277
	Mujeres	0,002	-0,002-0,006	0,082	0,338
Σ pliegues	Varones	2,27	0,298-4,23	0,190	0,024
	Mujeres	1,64	0,073-3,22	0,174	0,040
% GC	Varones	0,639	0,099-1,18	0,195	0,021
	Mujeres	0,718	0,176-1,26	0,218	0,010
AGB	Varones	0,591	-0,060-1,24	0,150	0,075
	Mujeres	0,667	0,174-1,16	0,223	0,008

Coefic.: coeficiente; I.C.: Intervalo de Confianza; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues; %GC: % de Grasa Corporal Siri; AGB: Área Grasa del Brazo.
En negrita valores significativos ($p < 0,05$).

Posteriormente, se evaluó la asociación entre las categorías de la PRGA (P50) con el exceso de grasa definida por los pliegues adiposos (figuras 3.15 a la 3.18). En este caso, únicamente se encontraron asociaciones relevantes en la serie masculina, para el pliegue bicipital y el subescapular. Para el primero se registró un 17,80% más de varones que presentaban exceso de grasa y que tenían un alto riesgo genético, mientras que para el segundo la proporción aumentó en un 19,70%. Asimismo, sobre el pliegue subescapular, cabe destacar que el 50% de los sujetos que tenían exceso de adiposidad medida por esta variable, presentaban una PRGA por encima del P50. Igualmente, es importante remarcar, que a pesar de que no se encontraron asociaciones significativas para el pliegue suprailíaco, la proporción de varones con una PRGA elevada pasó de un 32,80% entre aquellos sin exceso de adiposidad, a un

47,80% para los que presentaron exceso de adiposidad. Haciendo la misma comparación sobre este pliegue, también en la serie femenina se observó un incremento de casi el 11% entre aquellas mujeres con exceso de adiposidad y un PRGA elevada en comparación con las mujeres sin exceso de adiposidad. Asimismo, fue remarcable el aumento en la proporción de mujeres con PRGA por encima del P50 que presentaron exceso de grasa respecto a las del grupo contrario para el pliegue bicipital.

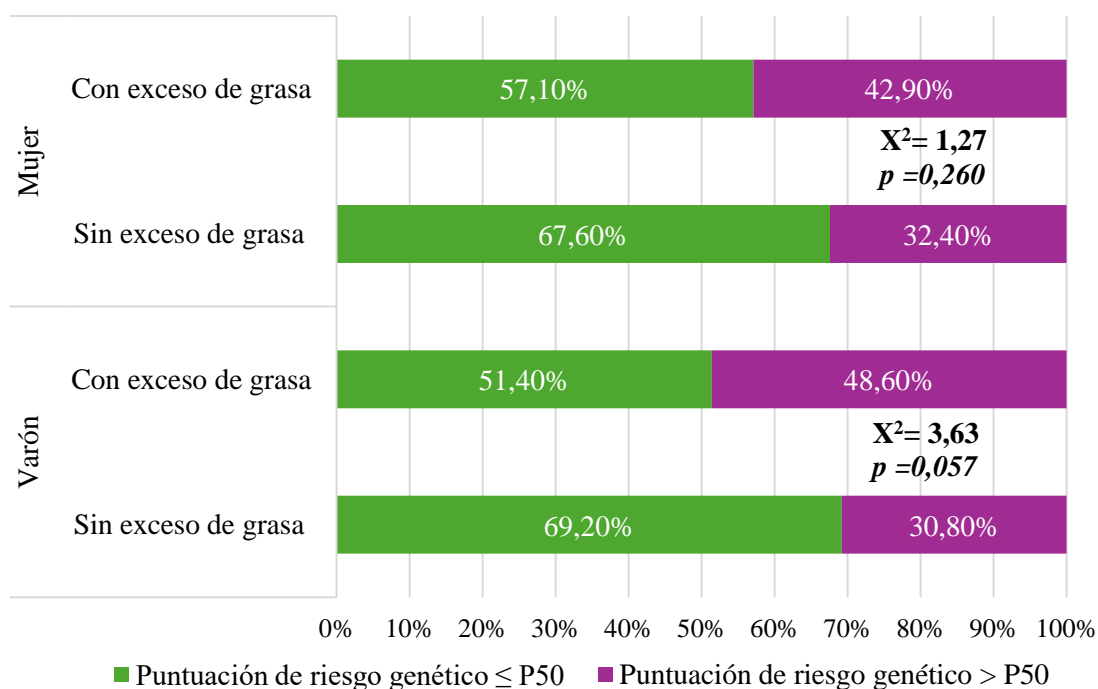


Figura 3.15. Comparación del exceso de adiposidad definida por el pliegue bicipital aplicando el punto de corte en el P90 (Marrodán et al., 2017) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie argentina. X²: estadístico chi cuadrado y p: p-valor.

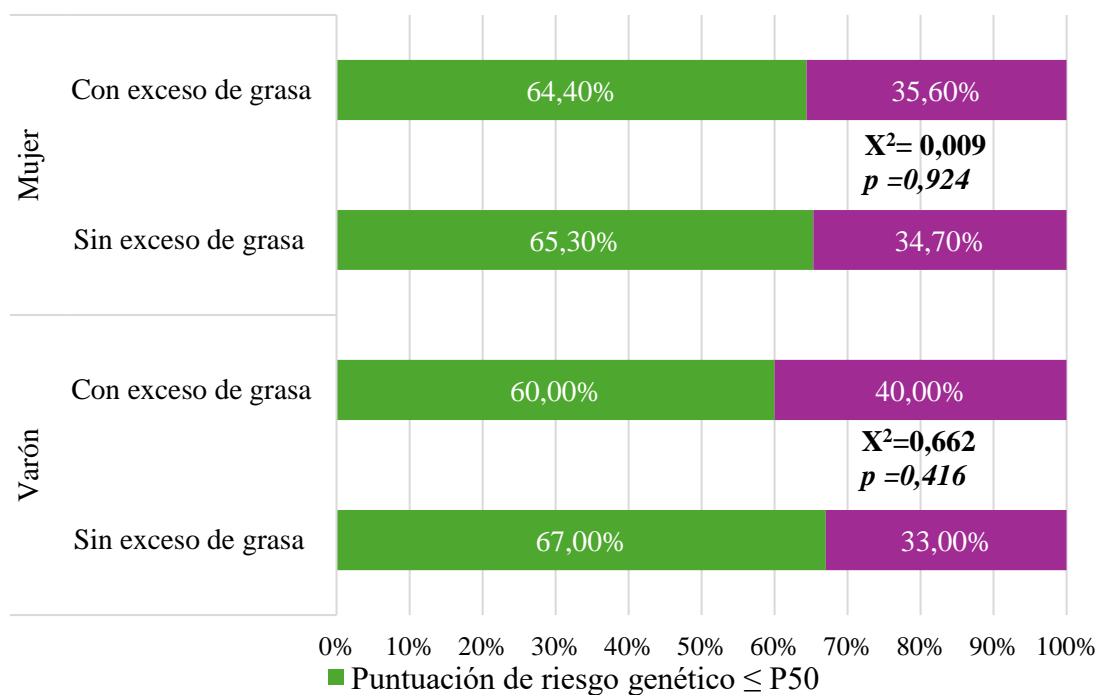


Figura 3.16. Comparación del exceso de adiposidad definida por el pliegue tricípital aplicando el punto de corte en el P90 (Marrodán et al., 2017) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie argentina X²: estadístico chi cuadrado y p: p-valor.

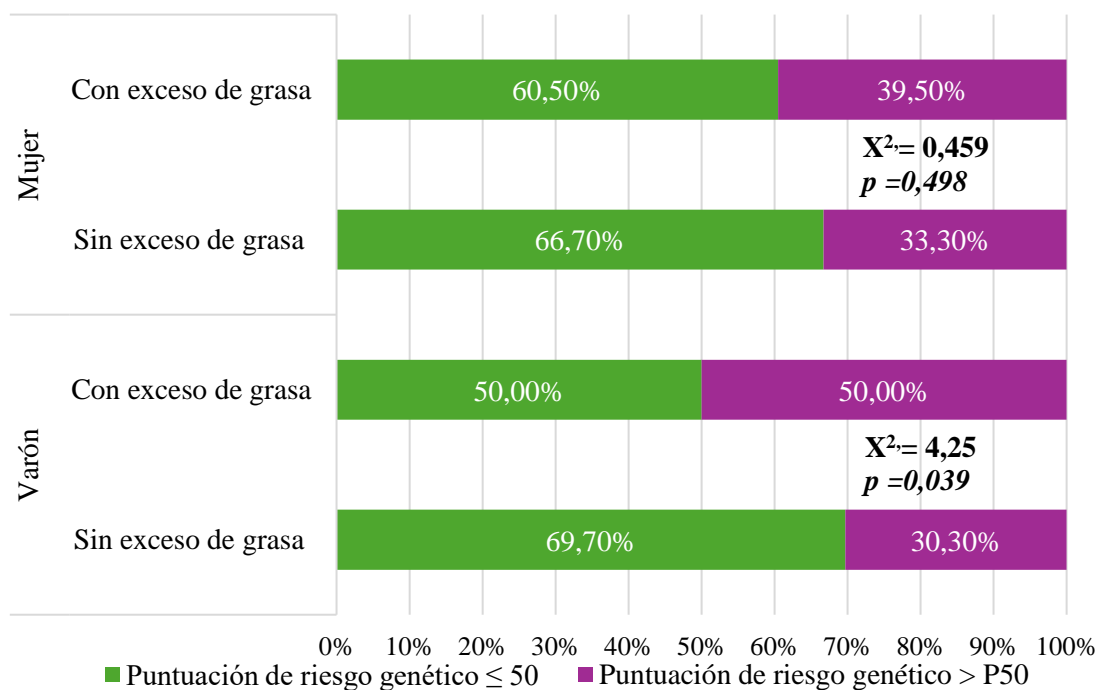


Figura 3.17. Comparación del exceso de adiposidad definida por el pliegue subescapular aplicando el punto de corte en el P90 (Marrodán et al., 2017) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie argentina. X²: estadístico chi cuadrado y p: p-valor.

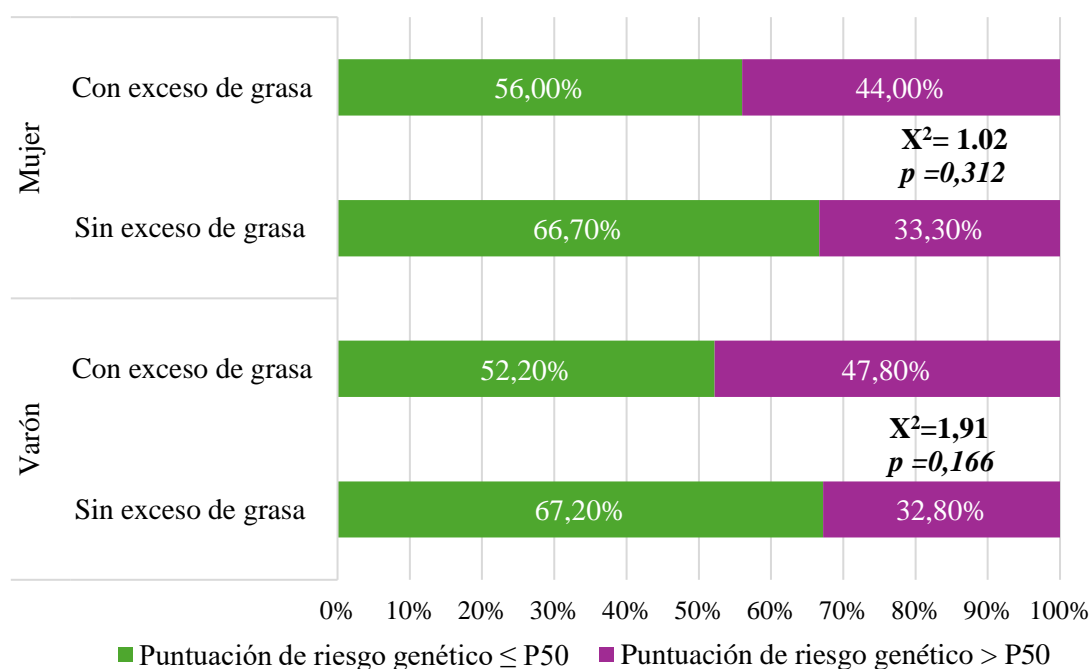


Figura 3.18. Comparación del exceso de adiposidad definida por el pliegue supraclavicular aplicando el punto de corte en el P90 (Marrodán et al., 2017) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie argentina. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

Continuando con el análisis de asociación entre las variables categóricas del estado nutricional, como se muestra en la figura 3.19, también se observaron importantes aumentos en las prevalencias de mujeres y varones con un PB por encima del P90 que presentaban una PRGA por encima del P50, no obstante, estas asociaciones no fueron significativas. Tampoco parece detectarse la influencia de la PRGA de manera significativa sobre el aumento adiposidad mesobraquial (AGB), aunque tanto en la serie masculina como en la femenina se observaron incrementos, siendo mayor entre los primeros (figura 3.20).

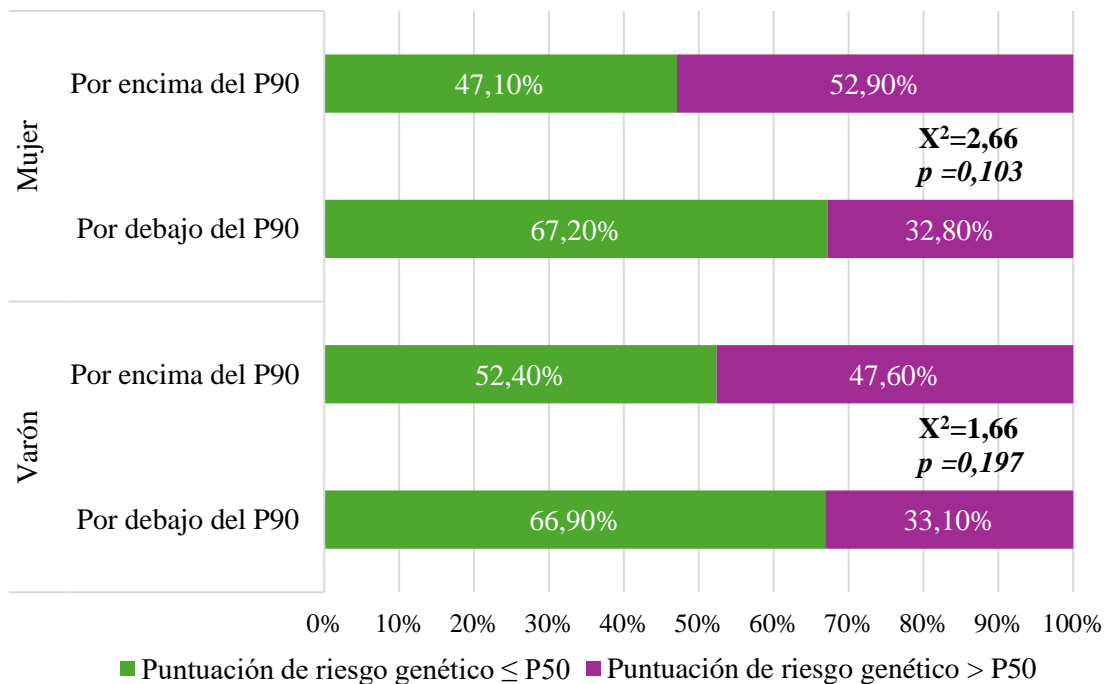


Figura 3.19. Comparación del perímetro del brazo elevado aplicando el punto de corte del P90 (Addo et al., 2017) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie argentina. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

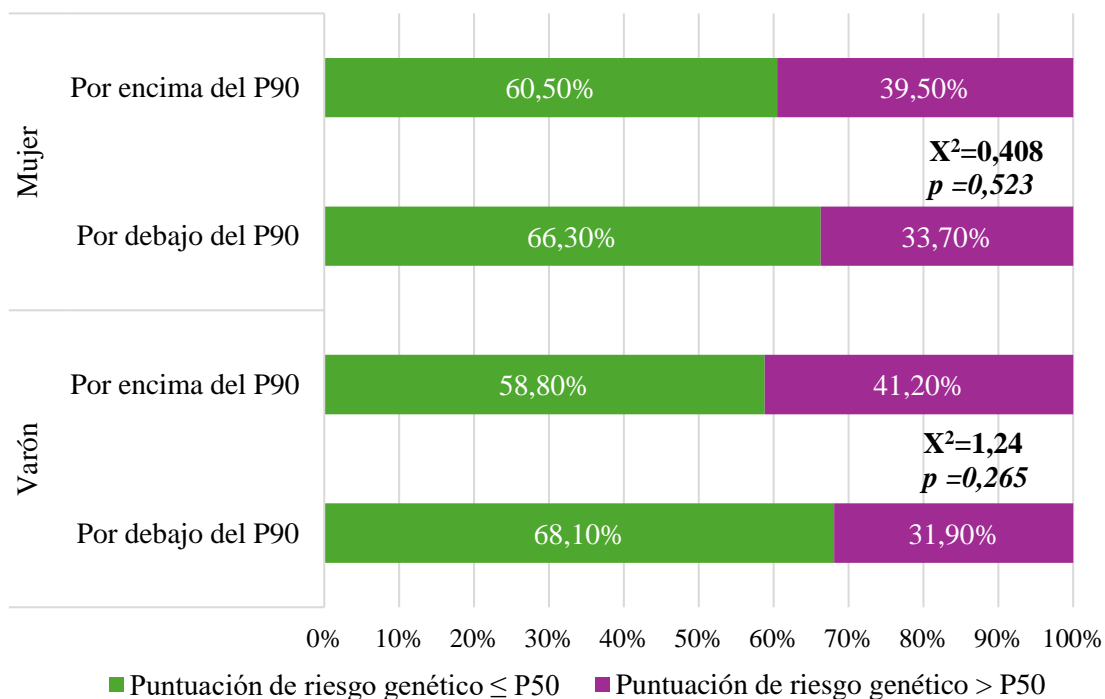


Figura 3.20. Comparación del exceso de adiposidad mesobraquial aplicando el punto de corte en el P90 (Addo et al., 2017) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie argentina. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

Respecto a los indicadores de obesidad abdominal, no se encontraron asociaciones significativas ni en la serie femenina (PUC: $X^2=0,025$; $p=0,874$ / ICT: $X^2=0,009$; $p=0,924$) ni en la masculina (PUC: $X^2=0,174$; $p=0,701$ / ICT: $X^2=0,098$; $p=0,754$). La proporción de sujetos en ambas series para los sujetos con un PUC superior al P90 y con una elevada PRGA fueron muy similares respecto a los individuos cuya PRGA estaba por debajo del P50. (mujeres con una PRGA>P50: con PUC >P90: 33,3% y con PUC \leq 35,2% y en los varones PRGA>P50: con PUC >P90: 38,5% y con PUC \leq 34,5%). En cuanto al ICT se detectó la misma tendencia ya que la proporción de mujeres con una mayor PRGA y sin obesidad abdominal fue del 35,7% y del 34,7% las que presentaron obesidad abdominal. Entre los varones estas proporciones fueron del 33,3% y del 36,4% respectivamente.

En relación con la condición nutricional se observó un incremento de la prevalencia de mujeres con una PRGA por encima del P50 entre aquellas con exceso ponderal según el IMC de 10,5 puntos. La proporción de varones para la categoría superior de puntuación genética (>P50) fue 7,8 puntos superior entre los varones con exceso ponderal, respecto a los que no presentaban sobrepeso u obesidad para la misma categoría genética (figura 3.21), pero sin diferencias significativas. Por último, en cuanto a la adiposidad relativa tampoco se observaron asociaciones significativas ni en la serie femenina ni en la masculina. Para esta variable se observó un ligero aumento en la proporción de sujetos con exceso de adiposidad relativa que presentaban una PRGA mayor del P50, de casi ocho puntos entre las mujeres respecto a aquellas que tenían una PRGA por \leq P50. Entre los varones estas proporciones pasaron del 36,20% al 30,6%, respectivamente (figura 3.22).

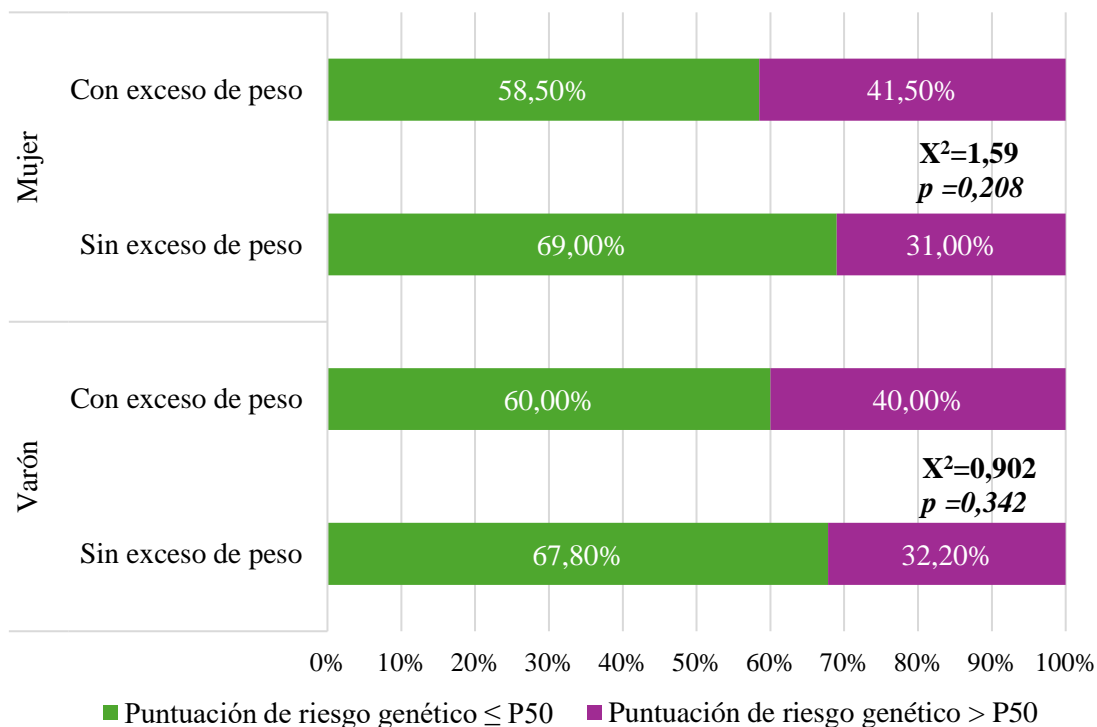


Figura 3.21. Comparación del exceso ponderal por índice de masa corporal aplicando los puntos de corte de Cole et al. (2000) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie argentina.

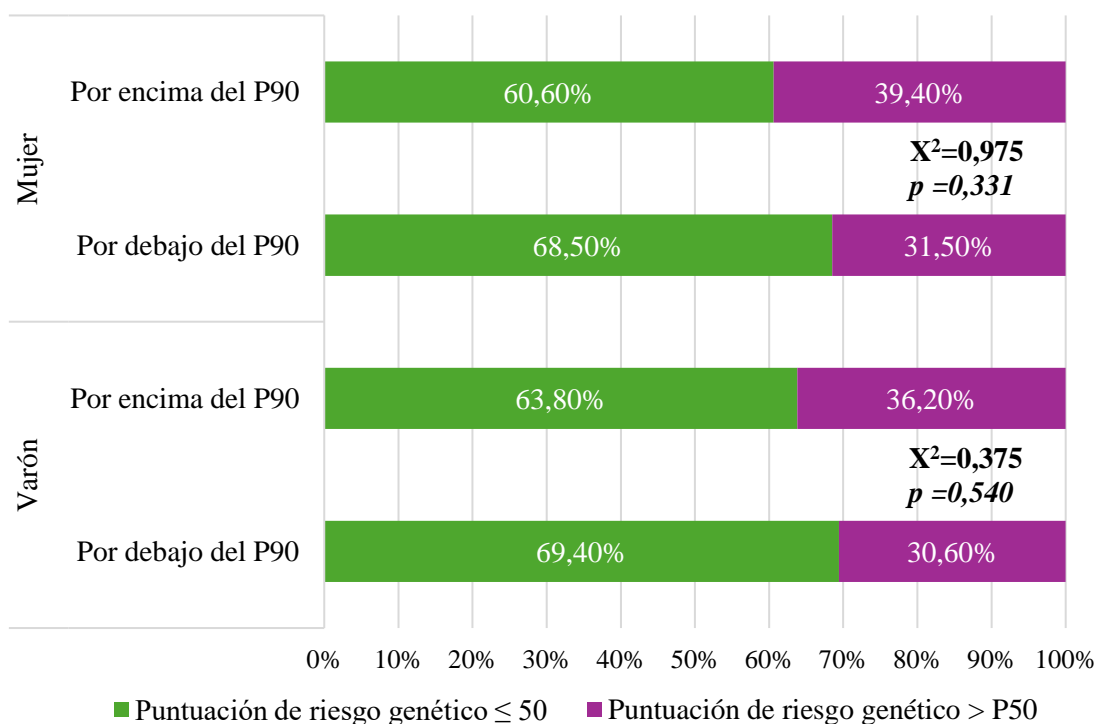


Figura 3.22. Comparación del exceso de adiposidad relativa definida por el % de Grasa Corporal aplicando el punto de corte en el P90 (Marrodán et al., 2006) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie argentina.

Por último, la tabla 3.17 recoge los resultados relativos a la regresión logística binomial. Como puede observarse en la serie femenina, situarse por encima del P50 de la PRGA no es una condición predictora de la presencia de exceso de adiposidad total o relativa ni de exceso ponderal. En general, tampoco lo fue en la serie masculina, sin embargo, cabe señalar los resultados obtenidos en dos de los pliegues adiposos subcutáneos. Por ejemplo, el riesgo de presentar exceso de adiposidad según el pliegue bicipital (que estuvo muy próximo de alcanzar la significación estadística) fue de 2,12 veces superior en los varones que tienen una PRGA por encima del P50, en comparación con los que se situaron en la categoría de menor riesgo genético. Del mismo modo, la probabilidad de exceso de grasa en el pliegue subescapular se incrementaría 2,30 veces en el grupo de mayor riesgo genético. Estos mismos análisis de regresión logística binomial también se realizaron con la PRGT (anexo 10, tabla 1).

Tabla 3.17. Probabilidad de exceso de peso o grasa entre los sujetos con una puntuación de riesgo genética específica (13 SNPs) superior al P50 para la serie argentina.

<u>Variables</u>	<u>Sexo</u>	<u>Coefic. no estándar</u>	<u>I.C.</u>	<u>Exponente B</u>	<u>Significación de B</u>
Exceso de grasa (pliegue bicipital)¹	Varones	0,750	0,971-4,62	2,12	0,059
	Mujeres	0,449	0,715-3,43	1,57	0,262
Exceso de grasa (pliegue tricpital)¹	Varones	0,303	0,652-2,81	1,35	0,416
	Mujeres	0,036	0,493-2,18	1,04	0,924
Exceso de grasa (pliegue subescapular)¹	Varones	0,834	1,03-5,15	2,30	0,042
	Mujeres	0,266	0,60-2,82	1,30	0,499
Exceso de grasa (pliegue suprailiaco)¹	Varones	0,631	0,762-4,64	1,88	0,171
	Mujeres	0,452	0,651-3,79	1,57	0,314
Perímetro del brazo elevado²	Varones	0,610	0,722-4,70	1,84	0,201
	Mujeres	0,836	0,828-6,43	2,31	0,110
Perímetro umbilical elevado³	Varones	0,172	0,494-2,86	1,19	0,701
	Mujeres	-0,085	0,322-2,62	0,92	0,874
Exceso ponderal (IMC)⁴	Varones	0,340	0,696-2,84	1,41	0,343
	Mujeres	0,456	0,775-3,21	1,58	0,209
Exceso de grasa abdominal (ICT)⁵	Varones	0,111	0,559-2,32	1,12	0,754
	Mujeres	-0,036	0,459-2,03	0,97	0,924
Exceso de adiposidad relativa (%GC)⁶	Varones	0,254	0,572-2,91	1,29	0,541
	Mujeres	0,346	0,703-2,84	1,41	0,332
Exceso de adiposidad mesobraquial (AGB)²	Varones	0,403	0,735-3,05	1,50	0,266
	Mujeres	0,251	0,595-2,78	1,29	0,523

Coefic.: coeficiente; I.C.: Intervalo de Confianza.

¹Aplicando los puntos de corte para los pliegues adiposos propuestos por Marrodán et al. (2017).

²Aplicando los puntos de corte para el perímetro y el área grasa del brazo propuestos por Addo et al. (2017).

³Aplicando los puntos de corte para el perímetro umbilical propuestos por Marrodán et al. (2020).

⁴Aplicando los puntos de corte para el índice de masa corporal propuestos por Cole et al. (2000).

⁵Aplicando los puntos de corte para el índice cintura-talla propuestos por Marrodán et al. (2013).

⁶Aplicando los puntos de corte para el % de grasa corporal propuesto por Marrodán et al. (2006).

En negrita valores significativos (p<0,05)

CAPÍTULO 4: RESULTADOS EN LA SERIE ESPAÑOLA

4.1. CARACTERIZACIÓN ANTROPOMÉTRICA

En la tabla 4.1 se muestran los valores promedios de las dimensiones directas para la serie masculina, femenina y el total de la muestra española. El hecho de que la edad promedio de las mujeres ($11,26 \pm 2,31$) sea ligeramente superior a la de los varones ($10,50 \pm 2,23$), justifica que las variables indicativas del crecimiento longitudinal, como la estatura o la talla sentado sean más elevadas en las mujeres. La mayor adiposidad femenina queda patente en el mayor grosor de los pliegues adiposos subcutáneos del bíceps, tríceps, subescapular y de la pantorrilla. Los varones presentaron mayor PCU y las mujeres, promedios superiores para los PCAD y PMUS. Finalmente, los diámetros óseos de húmero y fémur, indicativos de la textura o robustez esquelética fueron más elevados en el sexo masculino. Analizando el perfil antropométrico por grupos de edad (≤ 10 años y ≥ 11 años) (anexo 2, tablas 5 y 6) se pone de relieve que el desarrollo del tejido adiposo es de mayor intensidad en las mujeres ya en etapa prepuberal, observándose diferencias significativas en la mayor parte de los pliegues adiposos y en el PCAD, en el grupo de menor edad. Sin embargo, el desarrollo esquelético, de mayor intensidad en los varones, se refleja en los promedios más elevados para los diámetros bicondilares de húmero y fémur que alcanzan la significación estadística a partir de los once años.

Tabla 4.1. Perfil antropométrico de las dimensiones directas en la serie española

	Total (N = 491) Media ± D.E.	Varones (N= 288) Media ± D.E.	Mujeres (N= 203) Media ± D.E.	Dimorfismo sexual
Peso (kg)	43,13 ± 14,04	42,58 ± 17,79	43,91 ± 12,90	U=26956,50 0,142
Estatura (cm)	146,51 ± 14,18	145,29 ± 14,96	148,24 ± 12,85	U= 25320,00 p= 0,012
Talla sentado (cm)	76,16 ± 6,96	75,43 ± 6,99	77,21 ± 6,80	U= 24219,00 p= 0,003
Pl. bicipital (mm)	9,03 ± 4,81	8,87 ± 5,16	9,26 ± 4,27	U= 25729,00 p= 0,024
Pl. tricipital (mm)	14,26 ± 6,28	13,76 ± 6,60	14,97 ± 5,74	U= 24441,00 p= 0,002
Pl. subescapular (mm)	10,98 ± 6,63	10,62 ± 7,05	11,50 ± 5,94	U= 23936,00 p= 0,001
Pl.suprailíaco (mm)	13,04 ± 8,00	12,98 ± 8,62	13,13 ± 7,03	U=27102,50 0,169
Pl. pantorrilla (mm)	15,65 ± 7,12	14,88 ± 7,43	16,75 ± 6,51	U= 22910,00 p<0,001
PCU (cm)**	29,72 ± 2,92	30,03 ± 3,00	29,09 ± 2,66	U= 6195,50 p= 0,047
PB (cm)	22,91 ± 3,93	22,81 ± 4,22	23,04 ± 4,49	U= 27101,50 0,189
PB contraído (cm)	23,69 ± 3,91	23,71 ± 4,19	23,67 ± 3,49	U= 27833,00 0,595
PUC (cm)	69,41 ± 11,01	70,43 ± 12,07	67,97 ± 9,14	U= 26596,00 0,106
PCAD (cm)	79,02 ± 11,35	78,12 ± 11,89	80,30 ± 10,42	U= 25704,00 p= 0,023
PMUS (cm)*	44,15 ± 8,17	43,25 ± 8,23	45,59 ± 7,90	t= -2,530 p= 0,011
PPA (cm)	31,13 ± 4,37	30,99 ± 4,60	31,32 ± 4,03	U= 27812,50 p = 0,393
Diám. húmero (cm)	5,70 ± 0,633	5,77 ± 0,695	5,60 ± 0,52	U= 24492,50 p=0,003
Diám. fémur (cm)	8,53 ± 0,904	8,69 ± 0,963	8,30 ± 0,76	U= 21346,50 p<0,001

*Variable con distribución normal; D.E.: Desviación estándar. **Variable con N inferior: 258; Varones: 174; Mujeres: 84.

PCU: Perímetro del cuello; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; PCAD: Perímetro de la Cadera; PMUS: Perímetro del Muslo; PPA: Perímetro de la Pantorrilla.

En negrita valores significativos (p<0,05).

4.2. COMPOSICIÓN CORPORAL Y CONDICIÓN NUTRICIONAL

En la tabla 4.2 se muestran los promedios relativos a las variables derivadas explicativas de la composición corporal y de la condición nutricional en la serie española. Curiosamente, para el conjunto de la muestra, los indicadores de la condición nutricional como el IMC fueron exactamente iguales en la serie femenina y en la masculina y la variación en el IMT entre ambos sexos fue mínima. En cuanto a los indicadores de distribución de grasa corporal como el ICT, ICC y el ICM, se observaron promedios más elevados entre el grupo masculino, siendo estas diferencias significativas en los tres casos. Por el contrario, las variables de adiposidad corporal total y mesobraquial fueron siempre superiores entre las mujeres exhibiendo un claro dimorfismo sexual respecto a este componente. Por ejemplo, la diferencia de los promedios tanto del sumatorio de los pliegues adiposos como del %GC fue de 2,6 y 2,0 puntos superior en las mujeres. Menos prominente fue dicha diferencia para la masa grasa, ya que sólo fue de 1,2 puntos. Análogamente, en cuanto a la adiposidad mesobraquial, la media del AGB fue superior en la serie femenina en 1,1 puntos y se muestran diferencias relevantes entre ambos sexos, para el IAB y el componente endomórfico del somatotipo. Por último, cabe mencionar que el promedio de la mesomorfia fue significativamente más elevado entre los varones, poniendo de manifiesto el mayor desarrollo muscular y esquelético.

Al igual que anteriormente, este mismo análisis se llevó a cabo por grupos de edad, comprobando que la tendencia explicada para el conjunto de la muestra es semejante (anexo 2, tablas 7 y 8). De hecho, entre los escolares con edad ≤ 10 años, los parámetros indicativos de adiposidad son mayores en la serie femenina alcanzando la significación estadística el sumatorio de los pliegues, el AGB y el componente endomórfico. Mientras, en la serie masculina fue significativamente más elevado el componente musculoesquelético representado por la mesomorfia. En el grupo ≥ 11 años, también las mujeres presentaron

mayor grasa corporal total y relativa. En contraposición, los varones tuvieron una mayor AMB y una mesomorfia más elevada.

Tabla 4.2. *Indicadores de composición corporal en la serie española*

	Total (N= 491) Media ± D.E.	Varones (N = 288) Media ± D.E.	Mujeres (N = 203) Media ± D.E.	Comparación de medias
IMC (kg/m²)	19,59 ± 3,85	19,59 ± 4,07	19,59 ± 3,52	U= 28166,00 p= 0,417
IMT (kg/m³)	13,38 ± 2,33	13,49 ± 2,44	13,23 ± 2,16	U= 28118,00 p= 0,418
ICT	0,474 ± 0,060	0,485 ± 0,064	0,459 ± 0,051	U= 22780,50 p<0,001
ICC*	0,880 ± 0,068	0,902 ± 0,063	0,849 ± 0,063	t=9,054 p<0,001
ICM**	1,59 ± 0,186	1,64 ± 0,185	1,51 ± 0,157	U=6762,0 p<0,001
∑ pliegues	47,31 ± 23,98	46,23 ± 25,75	48,86 ± 21,17	U= 25416,0 p=0,011
%GC	24,58 ± 7,77	23,73 ± 7,74	25,77 ± 7, 68	U= 24208,0 p=0,001
Masa Grasa (kg)	11,25 ± 6,29	10,75 ± 6,38	11,95 ± 6,11	U= 25299,0 p= 0,009
Masa Libre de Grasa (kg)	31,88 ± 8,93	31,83 ± 9,75	31,95 ± 7,65	U= 27873,00 p= 0,333
ATB (cm²)	42,98 ± 14,99	42,81 ± 16,22	43,22 ± 13,09	U= 27359,50 p= 0,217
AMB (cm²)	27,62 ± 8,32	27,90 ± 9,12	27,22 ± 7,02	U= 29236,50 p= 0,981
AGB (cm²)	15,36 ± 8,65	14,91 ± 9,21	16,00 ± 7,77	U= 24990,50 p=0,006
IAB	34,05 ± 9,75	32,91 ± 10,15	35,66 ± 8,92	U= 24075,50 p=0,001
Endomorfia	4,26 ± 1,85	4,15 ± 1,95	4,42 ± 1,69	U= 25854,0 p= 0,023
Mesomorfia	3,30 ± 1,80	3,91 ± 1,73	2,43 ± 1,53	U= 14070,50 p<0,001
Ectomorfia	2,56 ± 1,48	2,51 ± 1,48	2,63 ± 1,48	U= 28141,00 p= 0,427

*Variable con distribución normal; D.E.: Desviación estándar. **Variable con N inferior: 322; Varones 199; Mujeres: 123.

IMC: Índice de Masa Corporal; IMT: Índice de Masa Triponderal; ICT: Índice Cintura-Talla; ICC: Índice Cintura-Cadera; ICM: Índice Cintura Muslo; ∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; ATB: Área Total del Brazo; AMB: Área Magra del Brazo; AGB: Área Grasa del Brazo; IAB: Índice Adiposo Braquial.

En negrita valores significativos (p<0,05).

La figura 4.1 muestra la situación nutricional evaluada bajo la óptica del IMC. Como puede comprobarse, el exceso ponderal es significativamente mayor en la serie masculina donde la

proporción de obesidad es casi el triple que en la serie femenina. Sin embargo, las mujeres presentaron prácticamente el doble de insuficiencia ponderal. Utilizando como indicador el IMT, las categorías nutricionales se distribuyeron de manera más semejante en ambos sexos (figura 4.2).

Al categorizar la obesidad abdominal a partir PUC se constató que un 6,3% de varones y un 4% de mujeres se situaban entre el P90 y el P95 de la referencia de Marrodán et al., (2020). Frente al mismo patrón estuvieron por encima del P95 un 9% de la serie masculina y un 2,5% de la femenina ($X^2=10,15$; $p= 0,017$). El ICT pone de manifiesto en primer lugar, que la obesidad abdominal presentó mayor importancia que la obesidad general evaluada mediante el IMC. En segundo término, una tendencia a un mayor acúmulo graso centralizado entre los varones, siendo la categoría de obesidad abdominal particularmente elevada (figura 4.3).

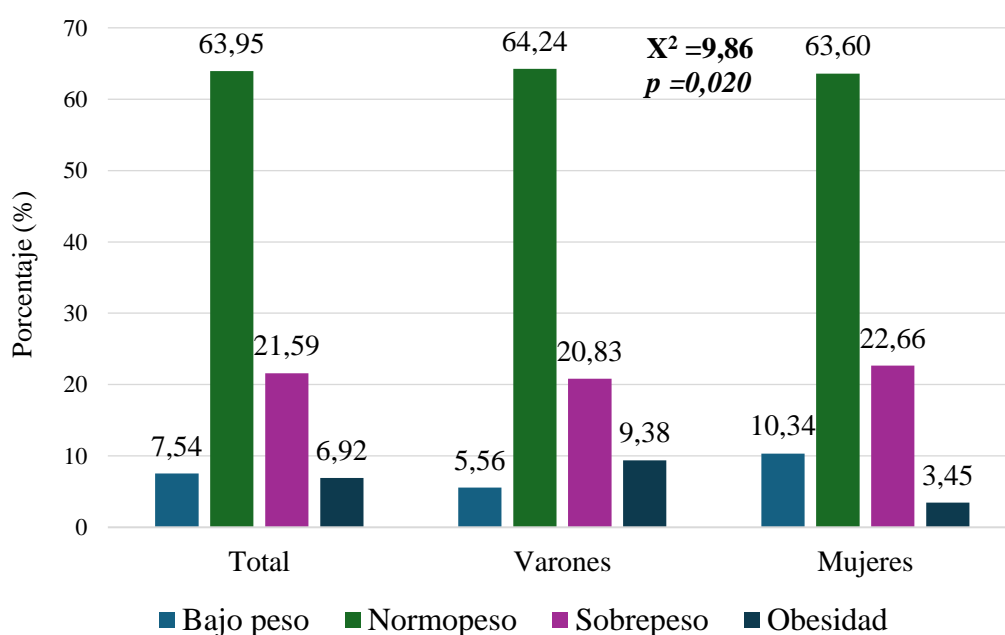


Figura 4.1. Distribución de las categorías nutricionales según el índice de masa corporal (IMC), aplicando los puntos de corte de Cole et al. (2000), en la serie española. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

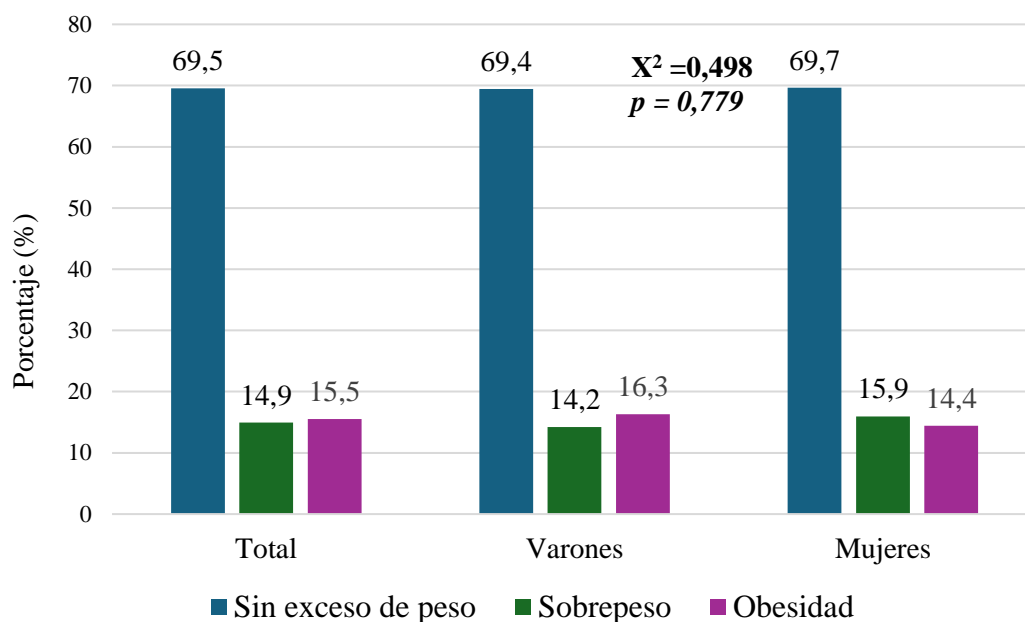


Figura 4.2. Distribución de las categorías nutricionales según el índice de masa triponderal (IMT) en la serie argentina; Aplicando los siguientes puntos de corte sin exceso de peso $IMT\ z\text{-score} < 1$; sobrepeso: $IMT\ z\text{-score}$ entre $+1$ y $+2$ y obesidad: $IMT > +2$. (Carrascosa et al., 2018). X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

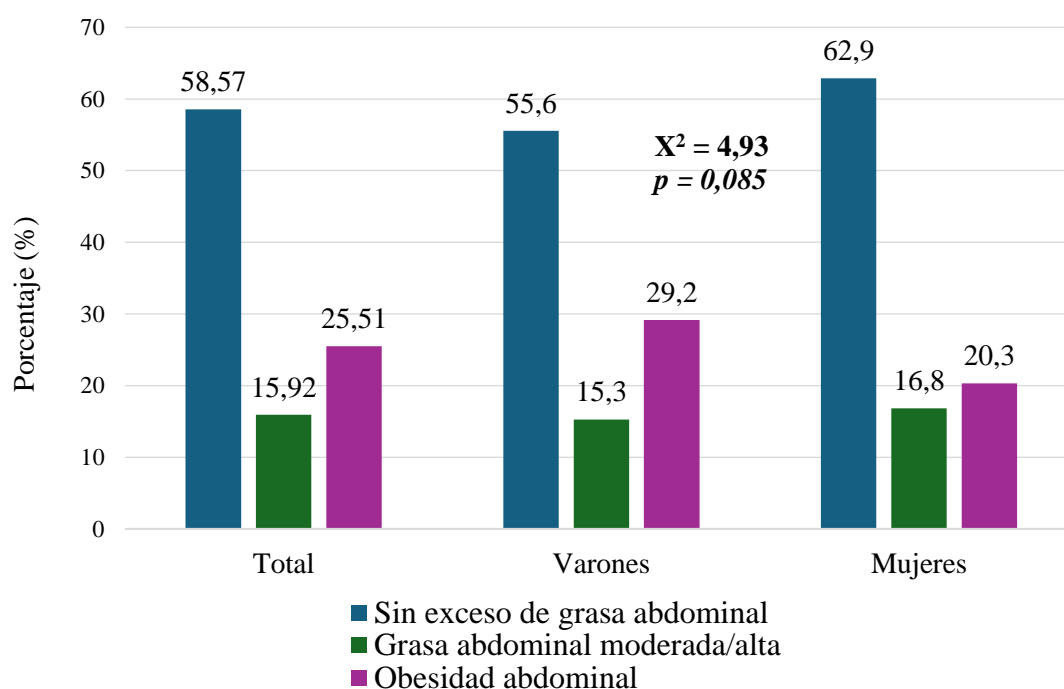


Figura 4.3. Distribución de la grasa abdominal según los puntos de corte de Marrodán et al. (2013) para el índice cintura-talla (ICT) en la serie española. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

De las figuras 4.4 a la 4.7 se representan los porcentajes de sujetos ubicados en los percentiles superiores al P90 de la referencia de Marrodán et al., (2017) para los pliegues adiposos subcutáneos: bíceps, tríceps, subescapular y suprailíaco. Respecto a los pliegues periféricos un 16% de la serie presentó valores por encima del P90 para el pliegue bicipital y un 19,3% para el pliegue tricpital, sin diferencias significativas entre sexos. En relación con los pliegues del tronco, el 14% y el 14,8% presentaron valores superiores al P90 para los pliegues subescapular y suprailíaco, respectivamente.

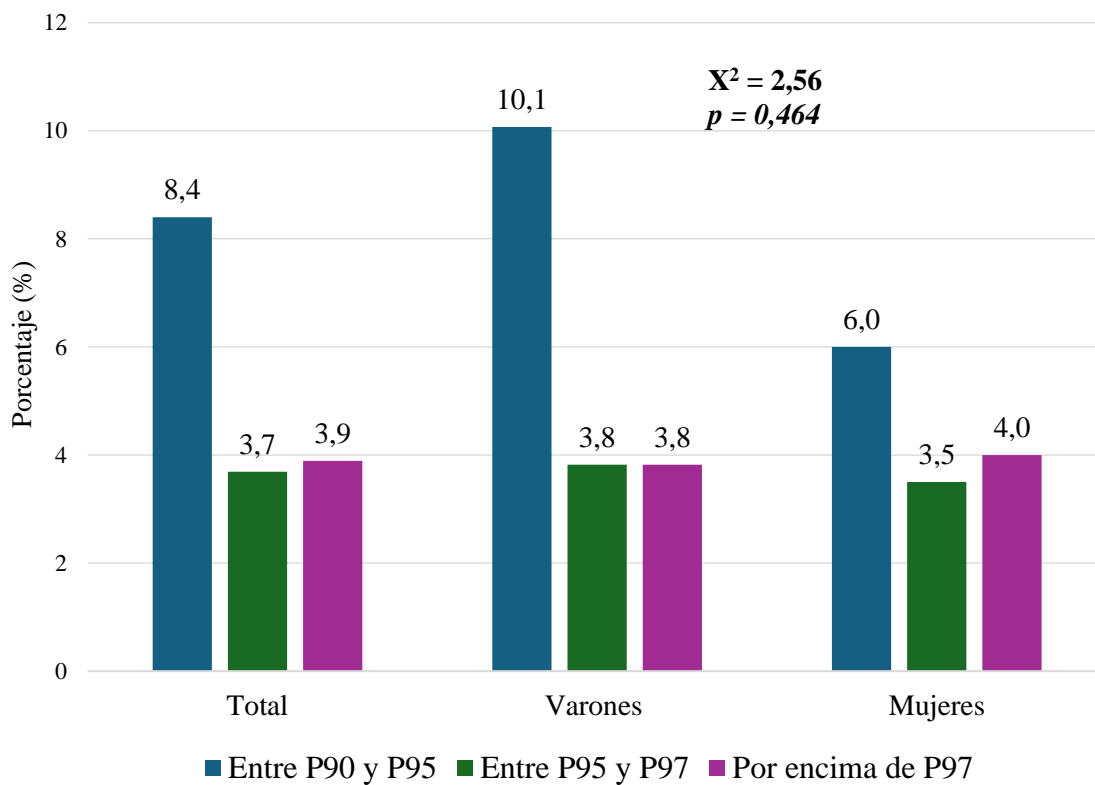


Figura 4.4. Distribución de la adiposidad del pliegue bicipital según los puntos de corte de Marrodán et al. (2017) en la serie española. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

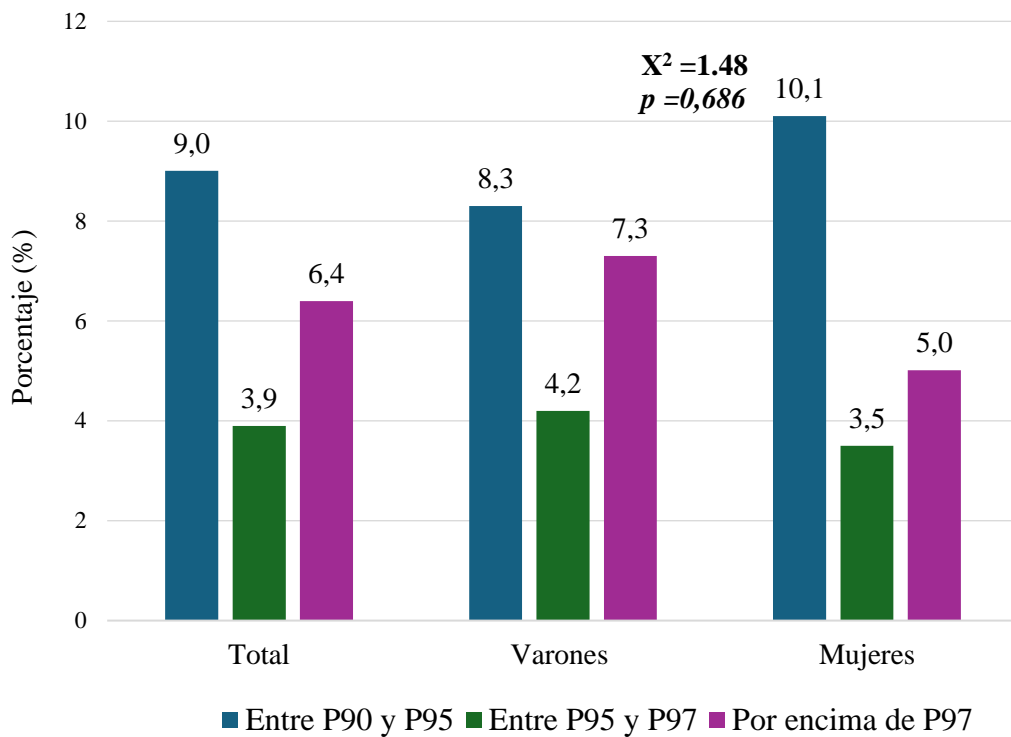


Figura 4.5. Distribución de la adiposidad del pliegue tricípital según los puntos de corte de Marrodán et al. (2017) en la serie española. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

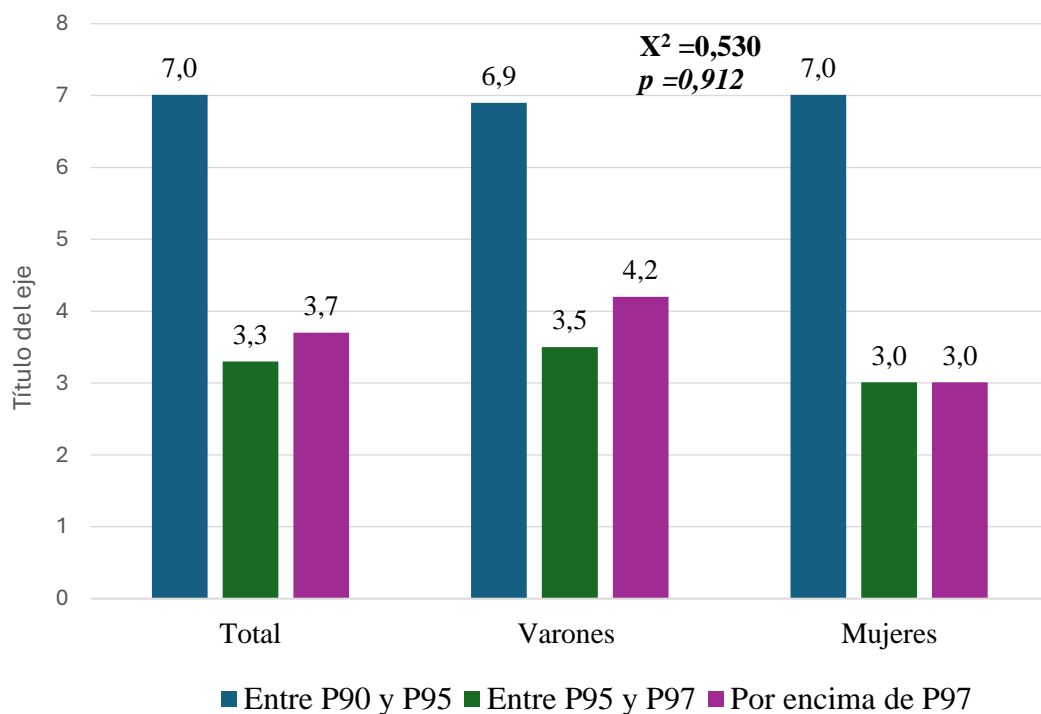


Figura 4.6. Distribución de la adiposidad del pliegue subescapular según los puntos de corte de Marrodán et al. (2017) en la serie española. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

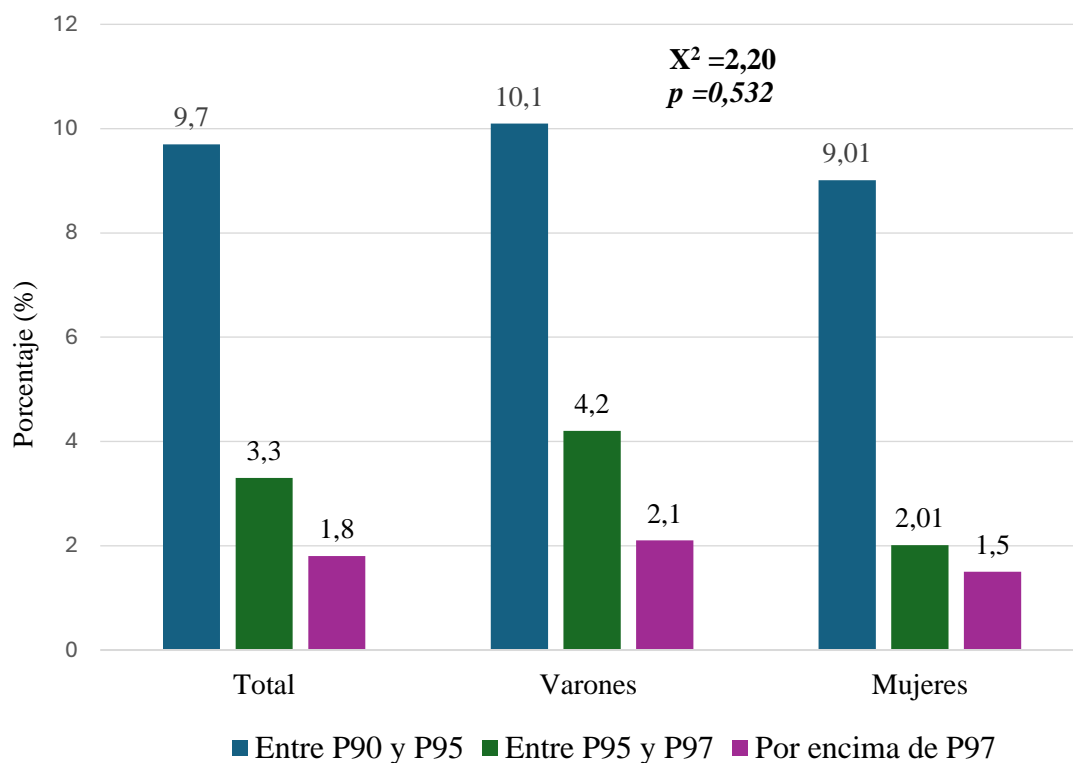


Figura 4.7. Distribución de la adiposidad del pliegue suprailiaco según los puntos de corte de Marrodán et al. (2017) en la serie española. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

Atendiendo, a la adiposidad relativa clasificada según las referencias de Marrodán et al., (2006), el doble de varones mostró un %GC por encima del P97 (37,5% en la serie masculina vs. 18,6% serie femenina) (figura 4.8). La composición corporal a nivel mesobraquial se categorizó de acuerdo con las referencias de Addo et al. (2017). Para el PB, un 8% de los varones y un 6,9% de las mujeres se ubican entre el P90 y el P95, mientras un 9,1% de los primeros y un 3% de las segundas, se sitúan entre el P95 y el P97, mostrando un claro dimorfismo sexual en esta dimensión ($X^2=7,87$; $p=0,049$). El AGB, arrojó cifras de un 13,2% de varones y un 11,3% de mujeres entre el P90 y el P95, así como un 11,1% y 2% de varones y mujeres respectivamente por encima del P95 ($X^2=15,86$; $p=0,001$).

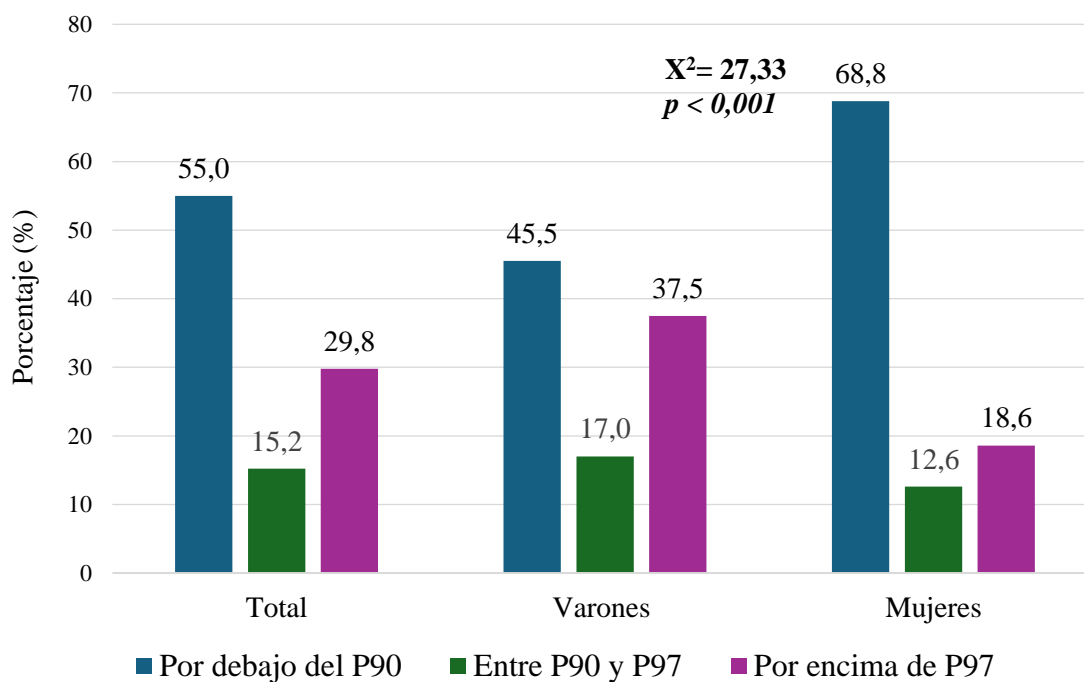


Figura 4.8. Categorías de % de grasa corporal (%GC) según los puntos de Marrodán et al. (2006) en la serie española. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

4.3. GENÉTICA Y ANTROPOMETRÍA DE LA OBESIDAD

4.3.1. Asociación entre polimorfismos y variables antropométricas directas y derivadas

La tabla 4.3 resume las frecuencias genotípicas y del alelo de riesgo, así como el análisis del equilibrio Hardy-Weinberg (H-W) para cada polimorfismo analizado en la serie española. En el anexo 3, tabla 1 se muestra la comparación de las frecuencias genotípicas con las de la muestra argentina. Los SNPs que no se encontraron en equilibrio H-W y fueron excluidos de posteriores análisis fueron el rs7550711 (GPR61) y rs13387838 (ADAM23). Por otro lado, tampoco se utilizaron el rs4854349 (TMEM18) y el rs6857 (NECTIN2) porque la frecuencia para los homocigotos que no presentaban alelo de riesgo fue muy baja, y, por

tanto, la N era muy escasa para poder hacer las comparaciones frente a los individuos que tenían al menos un alelo de riesgo.

Tabla 4.3. Descripción de las frecuencias genotípicas y del alelo de riesgo de los 34 polimorfismos analizados en la serie española

Gen asociado	SNP	Frecuencias genotípicas (%)			FAR	Equilibrio H-W
		AA	AG	GG		
LEPR	rs1137101 Alelo de riesgo: G	AA:33,1	AG:47,9	GG:19,0	0,43	p=0,671
SEC16B	rs543874 Alelo de riesgo: G	AA:70,2	AG:27,6	GG:2,1	0,16	p=0,593
GPR61	rs7550711 Alelo de riesgo: T	CC:95,1	CT:0,0	TT:4,9	0,05	p<0,001
TMEM18	rs6548238 Alelo de riesgo: T	TT:1,9	CT:27,1	CC:71,1	0,85	p=0,436
TMEM18	rs4854349 Alelo de riesgo: C	TT:2,8	TC:30,7	CC:66,6	0,82	p=0,531
INSIG2	rs7566605 Alelo de riesgo: C	GG:44,0	GC:43,5	CC:12,5	0,34	p=0,492
ADCY3	rs11676272 Alelo de riesgo: G	AA:28,8	AG:50,9	GG:20,2	0,46	p=0,639
ADAM23	rs13387838 Alelo de riesgo: A	GG:96,3	GA:3,4	AA:0,3	0,02	p=0,014
COBLL1	rs6738627 Alelo de riesgo: A	GG:42,9	GA:46,9	AA:10,1	0,34	p=0,348
CASR	rs1801725 Alelo de riesgo: T	GG:71,8	GT:26,4	TT:1,8	0,15	p=0,554
GNPDA2	rs10938397 Alelo de riesgo: G	AA:31,8	AG:50,4	GG:17,9	0,43	p=0,580
CLOCK	rs1801260 Alelo de riesgo: G	AA:53,6	AG:36,9	GG:9,4	0,28	p=0,093
TFAP2B	rs987237 Alelo de riesgo: G	AA:69,6	AG:27,9	GG:2,5	0,16	p=0,753
EXOC4	rs7804463 Alelo de riesgo: C	TT:23,6	TC:53,4	CC:23,0	0,50	p=0,223
ELP3	rs13253111 Alelo de riesgo: A	GG:26,1	GA:48,8	AA:25,2	0,50	p=0,659
FAM120 AOS	rs944990 Alelo de riesgo: T	CC:49,9	CT:43,0	TT:7,1	0,29	p=0,272
LMX1B	rs3829849 Alelo de riesgo: T	CC:39,9	CT:48,2	TT:12,0	0,36	p=0,421
PAPSS2	rs10887741 Alelo de riesgo: C	TT:45,7	TC:41,4	CC:12,9	0,34	p=0,195
FAIM2	rs7132908 Alelo de riesgo: A	GG:38,0	GA:47,2	AA:14,7	0,38	p=0,987
FAIM2	rs7138803 Alelo de riesgo: A	AA:42,4	AG:42,6	GG:15,1	0,36	p=0,100
OLFM4	rs12429545 Alelo de riesgo: A	GG:74,1	GA:23,5	AA:2,4	0,14	p=0,541
SPRY2	rs693839 Alelo de riesgo: C	TT:44,5	TC:43,6	CC:12,0	0,34	p=0,641

GABRG3	rs8036270 Alelo de riesgo: G	AA:23,9	AG:53,1	GG:23,0	0,50	p=0,267
FTO	rs1558902 Alelo de riesgo: A	TT:34,8	TA:44,7	AA:20,5	0,43	p=0,073
FTO	rs17817449 Alelo de riesgo: G	TT:36,5	TG:44,0	GG:19,5	0,42	p=0,053
FTO	rs9939609 Alelo de riesgo:A	TT: 36,5	TA:43,8	AA:19,8	0,42	p=0,050
FTO	rs1421085 Alelo de riesgo:C	TT:34,4	TC:44,5	CC:21,2	0,43	p=0,087
IRX3	rs3751723 Alelo de riesgo: T	GG:39,9	GT:47,5	TT:12,6	0,36	p=0,619
TUFM	rs4788099 Alelo de riesgo:G	AA:45,1	AG:43,3	GG:11,7	0,33	p=0,638
MC4R	rs6567160 Alelo de riesgo: C	TT:59,8	TC:36,5	CC:3,7	0,22	p=0,234
RAB27B	rs8092503 Alelo de riesgo:G	AA:68,1	AG:28,2	GG:3,7	0,18	p=0,524
NECTIN2	rs6857 Alelo de riesgo: C	TT:0,6	TC:13,8	CC:85,6	0,92	p=0,899
CRTC1	rs757318 Alelo de riesgo:A	CC:20,2	CA:50,6	AA:29,1	0,54	p=0,713
PLA2G6	rs3761445 Alelo de riesgo: A	GG:32,8	GA:50,9	AA:16,3	0,42	p=0,395

SNP: Polimorfismo de un Sólo Nucleótido (*Single Nucleotide Polimorphism*); FAR: Frecuencia del Alelo de Riesgo; H-W: Hardy-Weinberg; En negrita polimorfismos en desequilibrio ($p < 0,05$).

Por tanto, fueron 30 los SNPs en la serie española con los que se realizaron los análisis posteriores. Las asociaciones con las variables antropométricas directas y derivadas relacionadas con la obesidad se presentan en las tablas 4.4 a la 4. 11. Al igual que en la serie argentina y con el objetivo de simplificar la lectura de los resultados, en esta sección se muestran las tablas reducidas, que contienen los valores de asociación considerados de especial atención ($p < 0,099$). Las tablas completas se pueden consultar en el anexo 4 (tablas 9-16).

Asimismo, y debido al espacio disponible, los resultados se han organizado por sexos y los siguientes grupos de variables:

- 1.) Pliegues adiposos: bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco.
- 2.) Perímetros: cuello, brazo relajado, PUC y PCAD.

3.) Indicadores de exceso ponderal, cantidad y distribución de la grasa: IMC, IMT, ICT e ICC.

4.) Indicadores de exceso de adiposidad: Sumatorio de los pliegues, %GC, AGB, IAB y endomorfia.

En relación con el conjunto de datos mostrados de la tabla 4.4 a la 4.11, se observó que únicamente cinco SNPs fueron comunes para ambos sexos y tres de ellos pertenecen o están vinculados con el gen FTO (rs1558902, rs17817449, rs9939609). Los otros dos fueron, rs987237 (TFAP2B), y rs10887741(PAPSS2). Respecto a los polimorfismos del FTO, se observaron asociaciones con distintas variables del componente adiposo. En las mujeres, el rs1558902 se asoció con un mayor número de variables (pliegue bicipital, suprailíaco, PB, PCAD, sumatorio de pliegues, AGB y endomorfia), mientras que los otros dos alcanzaron significación para el pliegue suprailíaco y quedaron al límite de la significación para el PCAD y el sumatorio de pliegues. En los varones los tres polimorfismos de este gen estuvieron asociados con el pliegue suprailíaco. En ningún caso se observó relación de los polimorfismos del FTO con el IMC. Además, cabe señalar que los promedios de todas las variables para los polimorfismos rs17817449 y rs9939609 son exactamente iguales tanto en la serie femenina como masculina. Esto se debe a que los genotipos para ambos polimorfismos son siempre coincidentes.

Sobre el polimorfismo relacionado con TFAP2B se advierte una asociación con una mayor adiposidad en las mujeres que presentan al menos un alelo de riesgo. De hecho, se asoció significativamente con variables derivadas que expresan adiposidad relativa como el %GC Siri donde el promedio aumentaba en tres puntos y en el caso del AGB en más de dos puntos. También, estuvieron asociados varios pliegues, su sumatorio y el IAB. Sin embargo, el comportamiento para este polimorfismo en la serie masculina es completamente diferente a lo expuesto anteriormente. Por un lado, no aparece ninguna asociación en los pliegues y los

promedios del AGB en los sujetos con al menos un alelo de riesgo disminuye 3,5 puntos frente a los homocigotos sin alelo de riesgo. Además, en el mismo sentido, se observaron asociaciones con menores valores del IMC y el IMT. Otro aspecto interesante para remarcar es que en las niñas que presentan al menos un alelo de riesgo, se observa un aumento del perímetro del muslo y una disminución del ICM.

Por último, el rs10887741(PAPSS2), mostró asociaciones con indicadores de la condición nutricional como el IMC en la serie femenina, y el IMT en ambos sexos. Al mismo tiempo, en las mujeres los promedios se incrementaron en aquellas que tenían al menos un alelo de riesgo para diversos parámetros relacionados con la adiposidad corporal como el pliegue suprailíaco, el PMUS, el sumatorio de los pliegues (con un aumento de 5,82 unidades frente a las mujeres homocigotas para el alelo alterno) y la endomorfia.

Los SNPs que se vieron especialmente vinculados con la serie masculina fueron rs7566605 (INSIG2), rs7132908 (FAIM2), rs7138803 (FAIM2) y rs757318 (CRT1). En primer lugar, el polimorfismo relacionado con el gen 2 inducido por insulina (rs7566605), en los sujetos que presentaban al menos un alelo de riesgo, se observó un incremento en los promedios de las variables antropométricas de adiposidad. Por ejemplo, se detectaron importantes aumentos en los pliegues adiposos del bíceps y subescapular. De hecho, la media del sumatorio de pliegues fue casi cinco puntos superior entre aquellos varones heterocigotos u homocigotos para el alelo de riesgo respecto a los sujetos homocigotos para el alelo alterno. En cuanto a los dos polimorfismos coligados al gen FAIM2, cabe remarcar el comportamiento que se observa, ya que los promedios tienden a disminuir en todos los pliegues adiposos y en todos los perímetros en el grupo con al menos un alelo de riesgo. En algunos casos esta disminución es sustancial como en el caso del PMUS. Sobre los índices de condición nutricional y de la distribución de la grasa también se observan promedios ligeramente menores entre los varones con al menos un alelo de riesgo, especialmente para

el ICT. Aunque el propósito de esta tesis no es el de comparar entre las dos series analizadas, cabe mencionar que este mismo comportamiento se ha observado entre los varones de la serie argentina (rs7132908, rs7138803). Por tanto, parece que, en las muestras aquí analizadas, los alelos considerados de riesgo podrían conferir un rasgo protector frente a la adiposidad.

Para finalizar, en los varones todos los promedios de los pliegues adiposos se incrementaron en la categoría de riesgo genético cuando estuvieron asociados al polimorfismo rs757318 (CRT1). Los mayores incrementos tuvieron lugar en los pliegues del tronco, como el suprailíaco donde la media pasó de 10,3 en los varones sin alelo de riesgo a 13,0 entre aquellos que presentaban al menos un alelo de riesgo. Asimismo, especialmente notables fueron los aumentos en las variables de adiposidad corporal total y mesobraquial. Por ejemplo, el sumatorio de los cuatro pliegues adiposos fue casi de siete puntos superior entre los varones con al menos un alelo de riesgo. En este mismo sentido aumentaron el resto de las variables. En concreto, el %GC lo hizo en 2,5 puntos y el AGB e IAB lo hicieron en 1,6 y 2,0 puntos respectivamente. Respecto a los indicadores de condición nutricional y de la distribución de la adiposidad también se apreciaron incrementos, aunque éstos fueron más moderados.

En cuanto a la serie femenina, y atendiendo a los valores considerados, se observaron cambios relevantes para los siguientes SNPs: rs11676272 (ADCY3), rs8036270 (GABRG3), rs3761445 (PLA2G6), rs12429545 (OLFM4) y rs6567160 (MC4R). En relación con el primero de ellos, se advirtió un incremento en los promedios de los pliegues, alcanzando un p-valor cercano a la significación en el bíceps. Además, se observaron importantes diferencias en los promedios para el PB y el PUC cuyo aumento fue de 3,5 puntos. Igualmente, estuvo asociado con la distribución de la grasa corporal, mediante el ICT y el ICC. Respecto al rs8036270 (GABRG3) se observó un importante incremento en los

promedios de todos los pliegues subcutáneos. Por ejemplo, en los pliegues supraescapular y suprailíaco el aumento del promedio entre las mujeres que presentaban al menos un alelo de riesgo fue de cuatro puntos frente a las homocigotas para el alelo alterno. Para los pliegues adiposos del brazo (bicipital y tricípital) la diferencia fue de prácticamente de tres puntos, datos que pueden resultar llamativos desde el punto de vista clínico. Respecto a los perímetros, también se observó un aumento de los promedios en las mujeres heterocigotas u homocigotas para el alelo de riesgo en este SNP (rs8036270), siendo dicho aumento notable en el caso del PUC y del PCAD. Por otro lado, al reparar en los indicadores de exceso de peso y distribución de la grasa corporal se detectaron incrementos sustanciales, especialmente en el ICT cuya media fue de 0,43 entre aquellas homocigotas para el alelo alterno y de 0,47 en las mujeres con al menos un alelo de riesgo. Asimismo, todos los promedios de los indicadores de adiposidad corporal total y mesobraquial presentaron aumentos considerables, destacando el sumatorio de los pliegues cuya diferencia fue de 13,7 puntos. También cabe mencionar que la media de la adiposidad corporal relativa pasó de 22,3 a 27,1 en las mujeres con al menos un alelo de riesgo. Igualmente, para esta categoría genética se observaron aumentos en el AGB y el IAB de 4,0 y 4,7 puntos respectivamente.

En cuanto al polimorfismo rs3761445 (PLA2G6), se apreció un incremento en todos los pliegues adiposos, sobre todo en el suprailíaco, donde la media en las mujeres sin alelo de riesgo fue de 10,8 mm y de 13,9 mm entre aquellas heterocigotas u homocigotas para el alelo de riesgo. Aunque también se observaron aumentos en los promedios relacionados con la condición nutricional y la distribución de la adiposidad, los incrementos detectados en las variables derivadas de adiposidad fueron realmente destacables, siendo la diferencia del sumatorio de los pliegues de 7,9 puntos más entre aquellas con al menos un alelo de riesgo. Para el %GC la media fue de 24,3 en la categoría sin alelo de riesgo y de 26,4 en el grupo

opuesto. Todos estos datos hacen presuponer una asociación particularmente relevante de este polimorfismo con la adiposidad en la serie femenina.

Otro de los SNPs señalados fue rs12429545 coligado al gen que codifica para la glucoproteína olfactomedina 4. Todos los promedios de los pliegues aumentaron en el grupo de riesgo genético, siendo destacables los incrementos de los pliegues de adiposidad troncal. Igualmente, resultó interesante el aumento observado en la adiposidad corporal relativa donde la media entre las mujeres sin alelo de riesgo fue de 24,9% y entre las mujeres con al menos un alelo de riesgo de 27,1%. Respecto al polimorfismo del receptor 4 de la melanocortina (rs6567160), gen relacionado con la homeostasis energética y la saciedad, mostró asociaciones considerables únicamente con variables indicadoras de adiposidad. Así, se observaron aumentos de dos o más puntos en todos los pliegues adiposos, y en los perímetros, especialmente en aquellos relacionados con la adiposidad central como el PUC y el PCAD. Además, entre las mujeres heterocigotas u homocigotas para el alelo de riesgo se registraron prácticamente diez puntos más en el sumatorio de los pliegues adiposos respecto a las que eran homocigotas para el alelo alterno. Por su parte, también se produjeron incrementos importantes en el %GC y en el AGB. A pesar de que los SNPs descritos hasta ahora fueron los que presentaron las asociaciones más llamativas en la serie femenina, también cabe señalar otros como el rs3751723 vinculado al gen IRX3, cuya expresión podría estar modulada por las variantes intrónicas del gen FTO. En este polimorfismo, se detectaron sustanciales incrementos en varios perímetros, como en el PCAD, donde el aumento de la media en favor de las mujeres con al menos de un alelo de riesgo fue de 3,8 puntos. También, el aumento que se produjo para el PUC fue mayor de tres puntos y de casi esta cifra para el PMUS. De manera similar, se comportó el SNP rs1801260 (CLOCK) que codifica para una de las proteínas que conforman el reloj biológico, ya que las mujeres heterocigotas u homocigotas para el alelo de riesgo vieron incrementados todos los promedios de los

perímetros analizados. Por otra parte, el rs693839 (SPRY2) apareció vinculado únicamente con la condición nutricional mediante el IMT y los parámetros de distribución de grasa, ya que se produjo un acrecentamiento de los promedios en el ICT, el ICC y el ICM. Por último, cabe señalar la tendencia observada acerca del rs10938397 (GNPDA2), apreciándose una disminución de todos los promedios de los pliegues adiposos y variables derivadas de adiposidad, en aquellas mujeres con al menos un alelo de riesgo. Del mismo modo ocurre con las variables relacionadas con la condición nutricional y la distribución del componente adiposo. Por tanto, parece que en esta muestra el alelo considerado de riesgo actuó como un alelo protector contra el acúmulo adiposo.

Tabla 4.4. Comparación de los promedios de los pliegues adiposos en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie española.

Varones españoles		Pl. bicipital	Pl. tricipital	Pl.subescapular	Pl.suprailíaco
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	8,41 ± 5,10	13,17 ± 6,38	10,10 ± 7,02	12,48 ± 8,60
	Al menos1	9,60 ± 5,33	14,50 ± 6,81	11,25 ± 7,03	13,53 ± 8,44
	<i>p-valor</i>	0,053	0,123	0,057	0,199
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	8,90 ± 4,97	13,73 ± 6,32	10,51 ± 6,23	13,25 ± 7,88
	Al menos1	8,40 ± 5,09	12,78 ± 6,27	9,94 ± 6,85	11,98 ± 8,51
	<i>p-valor</i>	0,207	0,138	0,081	0,103
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	9,10 ± 4,83	14,16 ± 6,33	10,97 ± 6,63	14,01 ± 8,40
	Al menos1	8,99 ± 5,53	13,65 ± 6,84	10,51 ± 7,32	12,36 ± 8,55
	<i>p-valor</i>	0,396	0,256	0,110	0,052
rs1558902 FTO	Sin alelo	8,41 ± 4,85	13,51 ± 6,98	10,33 ± 6,92	11,67 ± 7,69
	Al menos1	9,37 ± 5,44	14,04 ± 6,44	10,89 ± 7,11	13,78 ± 8,86
	<i>p-valor</i>	0,151	0,256	0,529	0,074
rs17817449 FTO	Sin alelo	8,34 ± 4,56	13,37 ± 6,69	10,27 ± 6,64	11,64 ± 7,71
	Al menos1	9,41 ± 5,56	14,12 ± 6,59	10,92 ± 7,25	13,78 ± 8,84
	<i>p-valor</i>	0,142	0,212	0,552	0,063
rs9939609 FTO	Sin alelo	8,34 ± 4,56	13,37 ± 6,69	10,27 ± 6,64	11,64 ± 7,71
	Al menos1	9,41 ± 5,56	14,12 ± 6,59	10,92 ± 7,25	13,78 ± 8,84
	<i>p-valor</i>	0,142	0,212	0,552	0,063
rs757318 CRTC1	Sin alelo	7,83 ± 4,50	12,07 ± 6,17	8,73 ± 5,81	10,27 ± 7,22
	Al menos1	8,78 ± 5,16	13,41 ± 6,31	10,51 ± 6,77	13,01 ± 8,46
	<i>p-valor</i>	0,272	0,087	0,027	0,073

D.E.: Desviación estándar.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 4.5. Comparación de los promedios de los pliegues adiposos en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en las mujeres de la serie española.

Mujeres españolas		Pl. bicipital	Pl. tricipital	Pl. subescapular	Pl. suprailíaco
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1167627 2 ADCY3	Sin alelo	8,08 ± 3,54	14,39 ± 6,53	9,92 ± 4,14	11,80 ± 6,19
	Al menos 1	9,95 ± 4,84	15,13 ± 5,65	12,10 ± 6,51	13,83 ± 7,62
	<i>p-valor</i>	0,063	0,329	0,159	0,232
rs1093839 7 GNPDA2	Sin alelo	10,04 ± 4,56	15,71 ± 5,70	12,44 ± 6,11	13,48 ± 6,79
	Al menos 1	8,92 ± 4,38	14,27 ± 5,94	10,63 ± 5,66	12,71 ± 7,42
	<i>p-valor</i>	0,104	0,056	0,027	0,293
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	9,18 ± 4,81	14,30 ± 5,89	11,15 ± 6,35	12,85 ± 7,24
	Al menos 1	10,14 ± 4,05	16,43 ± 5,63	12,42 ± 5,23	14,36 ± 7,45
	<i>p-valor</i>	0,098	0,024	0,059	0,249
rs1088774 1 PAPSS2	Sin alelo	9,01 ± 4,73	14,26 ± 5,78	10,71 ± 5,90	12,00 ± 6,94
	Al menos 1	9,82 ± 4,50	15,46 ± 5,95	12,18 ± 6,11	14,33 ± 7,47
	<i>p-valor</i>	0,228	0,235	0,114	0,062
rs1242954 5 OLFM4	Sin alelo	9,01 ± 4,35	14,55 ± 6,04	10,88 ± 5,97	12,46 ± 7,14
	Al menos 1	10,02 ± 4,71	15,26 ± 5,49	12,17 ± 5,53	14,31 ± 7,26
	<i>p-valor</i>	0,170	0,313	0,066	0,117
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	7,31 ± 3,05	12,70 ± 4,99	8,54 ± 3,26	10,24 ± 5,27
	Al menos 1	10,13 ± 4,81	15,63 ± 5,98	12,46 ± 6,40	14,25 ± 7,61
	<i>p-valor</i>	0,005	0,019	0,002	0,009
rs1558902 FTO	Sin alelo	8,73 ± 4,41	13,87 ± 6,31	10,39 ± 5,37	11,49 ± 6,53
	Al menos 1	9,58 ± 4,48	15,21 ± 5,63	11,68 ± 6,08	13,74 ± 7,44
	<i>p-valor</i>	0,195	0,090	0,137	0,050
rs1781744 9 FTO	Sin alelo	8,78 ± 4,34	13,97 ± 6,09	10,46 ± 5,30	11,37 ± 6,47
	Al menos 1	9,62 ± 4,52	15,26 ± 5,72	11,73 ± 6,17	13,99 ± 7,49
	<i>p-valor</i>	0,211	0,119	0,166	0,020
rs9939609 FTO	Sin alelo	8,78 ± 4,34	13,97 ± 6,09	10,46 ± 5,30	11,37 ± 6,47
	Al menos 1	9,62 ± 4,52	15,25 ± 5,72	11,73 ± 6,17	13,99 ± 7,49
	<i>p-valor</i>	0,211	0,119	0,166	0,020
rs6567160 MC4R	Sin alelo	8,78 ± 4,20	14,30 ± 5,96	10,55 ± 5,38	12,23 ± 6,44
	Al menos 1	10,75 ± 5,09	16,14 ± 5,58	13,38 ± 6,81	15,32 ± 8,43
	<i>p-valor</i>	0,029	0,027	0,014	0,079
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	8,07 ± 3,54	13,85 ± 5,31	10,25 ± 5,93	10,75 ± 5,88
	Al menos 1	9,81 ± 4,78	15,20 ± 6,00	11,85 ± 6,05	13,93 ± 7,51
	<i>p-valor</i>	0,116	0,283	0,169	0,071

D.E.: Desviación estándar.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 4.6. Comparación de los promedios de los perímetros en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie española.

Varones españoles		PCU	PB	PUC	PCAD	PMUS
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	30,53 ± 2,88	22,92 ± 4,32	71,86 ± 11,68	79,46 ± 12,00	43,48 ± 7,94
	Al menos1	29,76 ± 3,04	22,50 ± 4,16	69,61 ± 12,51	76,91 ± 12,43	43,13 ± 8,39
	<i>p-valor</i>	0,082	0,486	0,138	0,165	0,749
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	29,67 ± 3,04	22,48 ± 3,96	69,35 ± 11,63	77,20 ± 12,14	42,44 ± 8,05
	Al menos1	30,33 ± 2,95	23,30 ± 4,38	71,95 ± 12,27	79,29 ± 11,74	43,94 ± 8,35
	<i>p-valor</i>	0,124	0,149	0,069	0,204	0,187
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	30,09 ± 2,88	23,00 ± 4,34	70,98 ± 12,34	78,54 ± 12,50	44,04 ± 8,41
	Al menos1	29,89 ± 3,31	21,81 ± 3,81	68,94 ± 12,04	76,00 ± 11,82	41,45 ± 7,55
	<i>p-valor</i>	0,430	0,105	0,263	0,270	0,063
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	30,47 ± 2,93	23,27 ± 3,83	72,08 ± 11,82	79,85 ± 11,49	44,21 ± 7,76
	Al menos1	29,72 ± 3,02	22,66 ± 4,43	69,79 ± 12,10	77,25 ± 12,18	42,58 ± 8,50
	<i>p-valor</i>	0,078	0,112	0,091	0,086	0,077

D.E.: Desviación estándar; PCU: Perímetro del cuello; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; PCAD: Perímetro de la Cadera; PMUS: Perímetro del muslo.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 4.7. Comparación de los promedios de los perímetros en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en las mujeres de la serie española.

Mujeres españolas		PCU	PB	PUC	PCAD	PMUS
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	28,23 ± 2,06	22,03 ± 2,86	65,52 ± 7,92	79,45 ± 10,47	43,69 ± 7,04
	Al menos 1	29,34 ± 2,77	23,41 ± 4,03	69,08 ± 9,86	80,80 ± 10,94	46,25 ± 8,10
	<i>p-valor</i>	0,156	0,054	0,081	0,542	0,135
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	28,57 ± 2,58	22,75 ± 3,70	66,87 ± 9,54	79,20 ± 10,37	44,43 ± 7,64
	Al menos 1	29,65 ± 2,66	23,25 ± 3,58	68,75 ± 9,51	80,72 ± 11,18	46,87 ± 8,04
	<i>p-valor</i>	0,074	0,476	0,170	0,388	0,143
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	28,78 ± 2,78	22,72 ± 4,08	67,68 ± 10,39	79,69 ± 11,76	44,76 ± 8,28
	Al menos 1	29,89 ± 2,17	23,84 ± 2,93	69,34 ± 7,00	82,22 ± 7,99	47,55 ± 6,59
	<i>p-valor</i>	0,096	0,089	0,222	0,131	0,039
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	28,78 ± 2,78	22,32 ± 3,64	66,59 ± 8,90	78,85 ± 9,98	43,95 ± 7,68
	Al menos 1	29,33 ± 2,55	23,64 ± 3,84	69,45 ± 9,84	81,71 ± 11,32	46,85 ± 7,88
	<i>p-valor</i>	0,239	0,139	0,114	0,169	0,039
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	28,24 ± 2,92	21,89 ± 3,34	64,21 ± 8,07	77,74 ± 10,58	43,71 ± 7,68
	Al menos 1	29,32 ± 2,56	23,42 ± 3,87	69,42 ± 9,61	81,28 ± 10,78	46,14 ± 7,91
	<i>p-valor</i>	0,106	0,073	0,010	0,099	0,160
rs1558902 FTO	Sin alelo	28,76 ± 2,35	22,25 ± 3,69	66,28 ± 8,71	77,82 ± 9,72	44,68 ± 7,98
	Al menos 1	29,23 ± 2,79	23,37 ± 3,58	68,52 ± 9,90	80,99 ± 11,14	45,99 ± 7,87
	<i>p-valor</i>	0,552	0,088	0,195	0,067	0,496
rs17817449 FTO	Sin alelo	28,83 ± 2,39	22,36 ± 3,61	66,29 ± 8,69	78,13 ± 9,73	45,30 ± 8,11
	Al menos 1	29,22 ± 2,80	23,39 ± 3,63	68,69 ± 9,98	81,03 ± 11,25	45,75 ± 7,82
	<i>p-valor</i>	0,621	0,112	0,134	0,089	0,837
rs9939609 FTO	Sin alelo	28,83 ± 2,39	22,36 ± 3,61	66,29 ± 8,69	78,13 ± 9,73	45,30 ± 8,11
	Al menos 1	29,22 ± 2,80	23,39 ± 3,63	68,69 ± 9,98	81,03 ± 11,25	45,75 ± 7,82
	<i>p-valor</i>	0,621	0,112	0,134	0,089	0,837
rs3751723 IRX3	Sin alelo	28,74 ± 2,68	22,36 ± 3,76	66,38 ± 8,73	78,25 ± 9,69	43,94 ± 6,96
	Al menos 1	29,37 ± 2,64	23,55 ± 3,77	69,48 ± 9,88	82,02 ± 11,33	46,78 ± 8,35
	<i>p-valor</i>	0,281	0,162	0,081	0,086	0,087
rs6567160 MC4R	Sin alelo	28,66 ± 2,46	22,71 ± 3,73	67,38 ± 8,78	79,46 ± 9,91	45,07 ± 7,84
	Al menos 1	29,86 ± 2,86	23,71 ± 3,88	69,71 ± 10,70	82,31 ± 12,20	46,58 ± 8,00
	<i>p-valor</i>	0,053	0,188	0,234	0,183	0,434
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	27,83 ± 1,81	22,64 ± 3,77	68,23 ± 9,76	81,73 ± 10,33	45,90 ± 7,29
	Al menos 1	29,29 ± 2,73	23,16 ± 3,82	68,16 ± 9,48	80,13 ± 10,94	45,52 ± 8,07
	<i>p-valor</i>	0,062	0,373	0,866	0,482	0,742

D.E.: Desviación estándar; PCU: Perímetro del cuello; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; PCAD: Perímetro de la Cadera; PMUS: Perímetro del muslo.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 4.8. Comparación de promedios de los índices de distribución adiposa y de peso en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie española.

Varones españoles		IMC	IMT	ICT	ICC	ICM
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1801725 CASR	Sin alelo	19,60 ± 4,03	13,64 ± 2,34	0,49 ± 0,06	0,91 ± 0,06	1,65 ± 0,19
	Al menos1	19,41 ± 4,08	13,12 ± 2,43	0,47 ± 0,07	0,89 ± 0,07	1,63 ± 0,19
	<i>p-valor</i>	0,808	0,086	0,058	0,014	0,580
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	19,92 ± 4,20	13,70 ± 2,53	0,49 ± 0,07	0,90 ± 0,07	1,62 ± 0,16
	Al menos1	18,70 ± 3,50	13,02 ± 1,93	0,48 ± 0,06	0,91 ± 0,06	1,68 ± 0,23
	<i>p-valor</i>	0,062	0,089	0,516	0,609	0,060
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	19,26 ± 3,86	13,17 ± 2,29	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,07	1,64 ± 0,20
	Al menos1	19,79 ± 4,18	13,78 ± 2,43	0,49 ± 0,07	0,91 ± 0,07	1,65 ± 0,17
	<i>p-valor</i>	0,332	0,063	0,152	0,183	0,425
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	20,00 ± 3,77	13,72 ± 2,35	0,49 ± 0,06	0,91 ± 0,07	1,65 ± 0,21
	Al menos1	19,27 ± 4,17	13,35 ± 2,39	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,06	1,64 ± 0,17
	<i>p-valor</i>	0,078	0,116	0,198	0,798	0,937
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	20,09 ± 3,85	13,71 ± 2,38	0,49 ± 0,07	0,90 ± 0,07	1,65 ± 0,21
	Al menos1	19,49 ± 4,19	13,51 ± 2,50	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,06	1,63 ± 0,17
	<i>p-valor</i>	0,089	0,308	0,345	0,486	0,711
rs757318 CRT1	Sin alelo	18,90 ± 4,41	13,08 ± 2,47	0,47 ± 0,05	0,90 ± 0,06	1,62 ± 0,19
	Al menos1	19,71 ± 3,93	13,60 ± 2,35	0,49 ± 0,07	0,91 ± 0,07	1,65 ± 0,18
	<i>p-valor</i>	0,095	0,075	0,121	0,848	0,497

D.E.: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; IMT: Índice de Masa Triponderal; ICT: Índice Cintura-Talla; ICC: Índice Cintura-Cadera; ICM: Índice Cintura-Muslo.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 4.9. Comparación de promedios de los índices de distribución adiposa y de peso en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en las mujeres de la serie española.

Mujeres españolas		IMC	IMT	ICT	ICC	ICM
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	18,80 ± 3,12	12,82 ± 2,02	0,448 ± 0,050	0,833 ± 0,067	1,52 ± 0,14
	Al menos 1	20,04 ± 4,00	13,49 ± 2,39	0,465 ± 0,053	0,856 ± 0,059	1,51 ± 0,16
	<i>p-valor</i>	0,148	0,187	0,094	0,094	0,303
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	20,19 ± 3,92	13,74 ± 2,41	0,47 ± 0,06	0,86 ± 0,07	1,54 ± 0,20
	Al menos 1	19,26 ± 3,50	12,98 ± 2,06	0,45 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,50 ± 0,13
	<i>p-valor</i>	0,122	0,036	0,125	0,345	0,552
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	19,55 ± 4,04	13,31 ± 2,35	0,46 ± 0,06	0,85 ± 0,06	1,53 ± 0,16
	Al menos 1	20,13 ± 3,26	13,31 ± 2,23	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,07	1,47 ± 0,16
	<i>p-valor</i>	0,292	0,987	0,941	0,686	0,033
rs13253111 ELP3	Sin alelo	19,27 ± 2,75	13,00 ± 1,59	0,45 ± 0,04	0,84 ± 0,05	1,46 ± 0,11
	Al menos 1	19,87 ± 4,12	13,42 ± 2,50	0,46 ± 0,06	0,85 ± 0,06	1,53 ± 0,17
	<i>p-valor</i>	0,756	0,777	0,233	0,194	0,016
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	18,92 ± 3,71	12,89 ± 2,31	0,45 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,53 ± 0,14
	Al menos 1	20,35 ± 3,81	13,64 ± 2,64	0,47 ± 0,06	0,85 ± 0,06	1,50 ± 0,16
	<i>p-valor</i>	0,033	0,044	0,165	0,650	0,303
rs12429545 OLFM4	Sin alelo	19,34 ± 3,75	13,07 ± 2,14	0,45 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,49 ± 0,13
	Al menos 1	20,16 ± 3,38	13,67 ± 2,35	0,47 ± 0,06	0,86 ± 0,07	1,56 ± 0,20
	<i>p-valor</i>	0,086	0,113	0,118	0,342	0,071
rs693839 SPRY2	Sin alelo	19,33 ± 3,46	12,92 ± 2,16	0,45 ± 0,05	0,84 ± 0,06	1,49 ± 0,13
	Al menos 1	20,05 ± 4,10	13,64 ± 2,39	0,47 ± 0,05	0,86 ± 0,06	1,53 ± 0,17
	<i>p-valor</i>	0,397	0,076	0,023	0,028	0,155
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	17,87 ± 2,88	12,05 ± 1,53	0,43 ± 0,04	0,83 ± 0,06	1,48 ± 0,14
	Al menos 1	20,29 ± 3,91	13,70 ± 2,37	0,47 ± 0,05	0,86 ± 0,06	1,52 ± 0,16
	<i>p-valor</i>	0,001	<0,001	0,001	0,044	0,177
rs3751723 IRX3	Sin alelo	19,03 ± 3,41	13,20 ± 2,21	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,52 ± 0,15
	Al menos 1	20,21 ± 4,04	13,39 ± 2,38	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,51 ± 0,17
	<i>p-valor</i>	0,096	0,653	0,959	0,639	0,432
rs4788099 TUFM	Sin alelo	19,85 ± 3,45	13,26 ± 1,96	0,45 ± 0,05	0,84 ± 0,06	1,48 ± 0,15
	Al menos 1	19,63 ± 4,09	13,35 ± 2,54	0,46 ± 0,06	0,86 ± 0,06	1,53 ± 0,16
	<i>p-valor</i>	0,443	0,856	0,425	0,148	0,098
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	19,02 ± 3,59	12,42 ± 2,11	0,45 ± 0,05	0,84 ± 0,05	1,49 ± 0,12
	Al menos 1	19,89 ± 3,87	13,53 ± 2,31	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,52 ± 0,17
	<i>p-valor</i>	0,259	0,011	0,075	0,160	0,702

D.E.: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; IMT: Índice de Masa Triponderal; ICT: Índice Cintura-Talla; ICC: Índice Cintura-Cadera; ICM: Índice Cintura-Muslo.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 4.10. Comparación de promedios de los índices de adiposidad total, relativa, mesobraquial y endomorfia en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie española.

Varones españoles		Σ pliegues	%GC	AGB	IAB	Endomorfia
		Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	44,13 \pm 25,46	23,01 \pm 7,58	14,04 \pm 8,69	32,17 \pm 10,24	4,00 \pm 1,93
	Al menos1	48,83 \pm 25,80	24,68 \pm 7,79	15,96 \pm 9,61	33,72 \pm 10,16	4,35 \pm 1,94
	<i>p-valor</i>	0,076	0,080	0,103	0,277	0,104
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	46,82 \pm 26,85	23,68 \pm 8,03	15,21 \pm 9,55	33,00 \pm 10,77	4,17 \pm 2,02
	Al menos1	38,75 \pm 17,79	21,63 \pm 6,06	11,76 \pm 5,66	29,58 \pm 7,37	3,64 \pm 1,47
	<i>p-valor</i>	0,151	0,191	0,095	0,127	0,162
rs757318 CRTC1	Sin alelo	38,90 \pm 22,58	21,02 \pm 6,83	12,85 \pm 8,85	30,38 \pm 9,76	3,53 \pm 1,78
	Al menos1	45,72 \pm 25,05	23,56 \pm 7,62	14,48 \pm 8,64	32,35 \pm 10,00	4,13 \pm 1,89
	<i>p-valor</i>	0,060	0,044	0,080	0,213	0,029

D.E.: Desviación estándar; Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; AGB: Área Grasa del Brazo; IAB: Índice Adiposo Braquial.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 4.11. Comparación de promedios de los índices de adiposidad total, relativa, mesobraquial y endomorfia en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en las mujeres de la serie española.

Mujeres españolas		Σ pliegues	%GC	AGB	IAB	Endomorfia
		Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	51,67 \pm 21,60	27,16 \pm 7,36	17,16 \pm 8,40	35,52 \pm 8,54	4,68 \pm 1,70
	Al menos 1	46,53 \pm 21,60	24,61 \pm 7,97	15,11 \pm 7,78	34,54 \pm 9,29	4,19 \pm 1,69
	<i>p-valor</i>	0,094	0,061	0,079	0,111	0,069
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	47,48 \pm 22,78	25,02 \pm 8,15	15,31 \pm 8,52	34,61 \pm 8,87	4,29 \pm 1,73
	Al menos 1	53,34 \pm 19,55	28,10 \pm 5,88	17,72 \pm 7,21	37,92 \pm 8,74	4,75 \pm 1,61
	<i>p-valor</i>	0,069	0,046	0,021	0,077	0,142
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	45,98 \pm 21,88	24,45 \pm 8,46	14,82 \pm 7,46	35,15 \pm 9,65	4,16 \pm 1,72
	Al menos 1	51,80 \pm 21,82	27,11 \pm 6,78	16,99 \pm 8,67	35,95 \pm 8,38	4,64 \pm 1,67
	<i>p-valor</i>	0,095	0,100	0,195	0,497	0,078
rs12429545 OLFM4	Sin alelo	46,91 \pm 21,75	24,86 \pm 7,93	15,58 \pm 8,36	34,90 \pm 9,10	4,23 \pm 1,68
	Al menos 1	51,76 \pm 21,28	27,06 \pm 7,44	16,36 \pm 7,10	35,98 \pm 9,03	4,67 \pm 1,75
	<i>p-valor</i>	0,122	0,092	0,299	0,433	0,138
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	38,79 \pm 14,40	22,25 \pm 6,93	13,02 \pm 6,12	32,24 \pm 8,73	3,60 \pm 1,28
	Al menos 1	52,47 \pm 22,92	27,08 \pm 7,53	16,97 \pm 8,56	36,64 \pm 8,78	4,69 \pm 1,74
	<i>p-valor</i>	0,004	0,004	0,021	0,013	0,003
rs1558902 FTO	Sin alelo	44,48 \pm 20,61	24,09 \pm 8,33	14,42 \pm 7,87	34,17 \pm 10,64	4,04 \pm 1,79
	Al menos 1	50,20 \pm 22,04	26,18 \pm 7,51	16,51 \pm 8,04	35,73 \pm 8,14	4,51 \pm 1,65
	<i>p-valor</i>	0,089	0,170	0,084	0,157	0,060
rs17817449 FTO	Sin alelo	44,59 \pm 20,27	24,10 \pm 8,09	14,58 \pm 7,67	34,30 \pm 10,15	4,05 \pm 1,73
	Al menos 1	50,58 \pm 22,30	26,34 \pm 7,59	16,57 \pm 8,17	35,77 \pm 8,31	4,54 \pm 1,67
	<i>p-valor</i>	0,076	0,107	0,105	0,205	0,057
rs9939609 FTO	Sin alelo	44,59 \pm 20,27	24,10 \pm 8,09	14,58 \pm 7,67	34,30 \pm 10,15	4,05 \pm 1,73
	Al menos 1	50,58 \pm 22,30	26,34 \pm 7,59	16,57 \pm 8,17	35,77 \pm 8,31	4,54 \pm 1,67
	<i>p-valor</i>	0,076	0,107	0,105	0,205	0,057
rs6567160 MC4R	Sin alelo	45,87 \pm 19,82	25,18 \pm 7,30	15,13 \pm 8,08	34,73 \pm 9,28	4,19 \pm 1,62
	Al menos 1	55,59 \pm 24,49	27,38 \pm 8,15	17,73 \pm 8,25	37,24 \pm 8,08	4,88 \pm 1,79
	<i>p-valor</i>	0,025	0,041	0,036	0,034	0,026
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	42,92 \pm 19,26	24,27 \pm 7,48	14,71 \pm 8,31	34,01 \pm 7,37	3,81 \pm 1,49
	Al menos 1	50,78 \pm 22,38	26,35 \pm 7,67	16,36 \pm 8,18	35,99 \pm 9,27	4,58 \pm 1,73
	<i>p-valor</i>	0,102	0,132	0,257	0,316	0,037

D.E.: Desviación estándar; Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; AGB: Área Grasa del Brazo; IAB: Índice Adiposo Braquial.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

4.3.2. Análisis del riesgo poligénico de obesidad

Como se ha indicado en la metodología se elaboraron dos puntuaciones de riesgo genético (PRG) por cada serie analizada. La Puntuación de Riesgo Genético Total (PRGT) para la serie española incluyó 30 SNPs que se encontraban en equilibrio H-W y estuvo compuesta por: rs1137101 (LEPR), rs543874 (SEC16B), rs6548238 (TMEM18), rs7566605 (INSIG2),

rs11676272 (ADCY3), rs6738627 (COBLL1), rs1801725 (CASR), rs10938397 (GNPDA2), rs1801260 (CLOCK), rs987237 (TFAP2B), rs7804463 (EXOC4), rs13253111 (ELP3), rs944990 (FAM120AOS), rs3829849 (LMX1B), rs10887741 (PAPSS2), rs7132908 (FAIM2), rs7138803(FAIM2), rs12429545 (OLFM4), rs693839 (SPRY2), rs8036270 (GABRG3), rs1558902, rs17817449, rs9939609, rs1421085 (FTO), rs3751723 (IRX3), rs4788099 (TUFM), rs6567160 (MC4R), rs8092503 (RAB27B), rs757318 (CRTC1), rs3761445 (PLA2G6).

Dado que, para la PRGT, los homocigotos para el alelo de riesgo suman dos puntos por cada SNP, los heterocigotos un punto y los homocigotos para el alelo alterno cero puntos, la puntuación de riesgo genético para cada sujeto podía encontrarse en un rango de cero a 60 puntos. Sin embargo, el valor mínimo fue de diez puntos y el máximo de 37 puntos.

La puntuación de riesgo genético específico correspondiente a la serie española (**PRGE**) estuvo conformada por los siguientes trece SNPs: rs7566605 (INSIG2), rs11676272 (ADCY3), rs987237 (TFAP2B), rs10887741 (PAPSS2), rs12429545 (OLFM4), rs8036270 (GABRG3), rs1558902, rs17817449, rs9939609 (FTO), rs3751723 (IRX3), rs6567160 (MC4R), rs757318 (CRTC1), rs3761445 (PLA2G6). En consecuencia, los valores de la PRGE para cada sujeto podían oscilar entre los cero y los 26 puntos, siendo el valor mínimo real para el conjunto de dos puntos y el máximo de diecinueve puntos. Cabe reseñar que para la elaboración de la PRGE, se eliminaron los dos SNPs vinculados al gen FAIM2 (rs7132908, rs7138803), ya que únicamente se encontraron asociaciones válidas en el sexo masculino, y en todas ellas para el alelo considerado de riesgo se observó un carácter protector, ya que los promedios de las variables con las que estuvieron relacionados disminuían entre aquellos varones que poseían al menos un alelo de riesgo. Sin embargo, estas variantes no presentaron el mínimo de asociaciones consideradas válidas en la serie femenina y por ello fueron excluidos. Asimismo, fue descartado el polimorfismo rs10938397

(GNPDA2). En este caso, se observó el comportamiento descrito anteriormente para esta variante, pero en el sexo femenino y tampoco presentó un número de asociaciones válidas en la serie masculina.

En la tabla 4.12, se muestran los promedios de la PRGT y la PRGE correspondientes al total de la serie española, a los varones, y a las mujeres. No se encontraron diferencias significativas entre sexos para los promedios de ninguna de las puntuaciones de riesgo construidas.

Tabla 4.12. *Promedios de las puntuaciones de riesgo genético en la serie española.*

	Puntuación de Riesgo Total (30 SNPs)		Puntuación de Riesgo Específica (13 SNPs)	
	N	Media ± D. E	N	Media ± D. E
Total	326	20,78 ± 4,72	326	9,58 ± 3,29
Varón	199	20,69 ± 4,78	199	9,45 ± 3,25
Mujer	127	20,92 ± 4,64	127	9,78 ± 3,36
Comparación de medias	U=12179,00; <i>p</i> =0,581		U= 12044,50; <i>p</i> =0,474	

D.E.: Desviación estándar; SNPs: Polimorfismos de un solo nucleótido.

Para comparar las variables antropométricas seleccionadas relativas a la adiposidad o al exceso ponderal entre grupos de riesgo genético, se calcularon los percentiles de la PRGT. En las tablas 4.13 y 4.14 se muestran los valores promedios de dichas variables aplicando los puntos de corte correspondientes al P75 (24 puntos) y el P90 (27 puntos) de la PRGT.

Respecto a la comparación de los promedios entre las categorías genéticas creadas para el P75 de la PRGT (tabla 4.13), se observa, en la serie femenina, un aumento considerable de todas las variables en el grupo cuya puntuación fue superior al P75. Merece la pena destacar la diferencia de las medias para el sumatorio de los pliegues que fue de 11,0 puntos, un dato que no sorprende a tenor de los incrementos que se produjeron en cada uno de los pliegues adiposos individualmente. Por ejemplo, el promedio del pliegue suprailíaco aumenta en 4,1 mm y el subescapular lo hace en casi tres puntos (2,9 mm). Asimismo, llama la atención la

subida en la media del grupo de mayor PRGT respecto a la obesidad abdominal medida mediante el PUC, ya que el incremento fue de 6,3 cm. En relación con la adiposidad corporal relativa, las mujeres que se encontraban por encima del P75 para la PRGT tenían un promedio de 28,4%, superior respecto a las que se encontraban en el grupo por debajo del P75 (25,2%). Acerca de la adiposidad mesobraquial, tanto el PB como el AGB presentaron grandes incrementos en el grupo de mayor riesgo genético, siendo destacable esta última variable en la que el aumento fue de casi cuatro puntos de diferencia. Por último, en la condición nutricional también se observaron diferencias destacables entre los promedios del IMC en función del grupo de riesgo genético en las mujeres. Por otra parte, resulta sorprendente que respecto a la serie masculina no se produjeron apenas diferencias en los promedios para ninguna de las variables analizadas en función del riesgo genético o incluso se registraron ligeras disminuciones de promedios en el grupo de riesgo genético > P75.

Tabla 4.13. Promedios de las variables antropométricas relativas a exceso de peso y de grasa en la serie española comparando entre grupos de riesgo genético utilizando la puntuación total de 30 SNPs

<u>Variables</u>	<u>Puntuación de riesgo genético</u>	<u>Varones</u>			<u>Mujeres</u>		
		<u>N</u>	<u>Media ± D. E</u>	<u>p-valor</u>	<u>N</u>	<u>Media ± D. E</u>	<u>p-valor</u>
Pliegue Bicipital	≤ P75	158	8,812 ± 5,30	0,568	98	9,01 ± 4,31	0,068
	> P75	41	7,74 ± 3,83		29	10,99 ± 5,29	
Pliegue Tricipital	≤ P75	158	13,32 ± 6,50	0,704	98	14,46 ± 5,83	0,068
	> P75	41	12,43 ± 5,44		29	16,54 ± 5,83	
Pliegue Subescapular	≤ P75	158	10,10 ± 6,87	0,419	98	10,87 ± 5,36	0,062
	> P75	41	9,23 ± 5,5		29	13,77 ± 7,62	
Pliegue Suprailíaco	≤ P75	158	12,47 ± 8,38	0,983	98	12,38 ± 6,50	0,035
	> P75	41	12,42 ± 8,00		29	16,44 ± 8,99	
PB	≤ P75	158	22,78 ± 4,31	0,372	98	22,52 ± 3,68	0,005
	> P75	41	22,10 ± 3,78		29	24,88 ± 3,69	
PUC	≤ P75	158	70,63 ± 12,47	0,609	97	66,73 ± 8,88	0,004
	> P75	41	69,30 ± 11,49		29	73,02 ± 10,07	
IMC	≤ P75	158	19,61 ± 4,17	0,925	98	19,08 ± 3,36	0,003
	> P75	41	19,32 ± 3,50		29	21,89 ± 4,51	
ICT	≤ P75	158	0,486 ± 0,064	0,724	97	0,455 ± 0,050	0,034
	> P75	41	0,481 ± 0,064		29	0,480 ± 0,058	
Σ pliegues	≤ P75	158	45,00 ± 25,51	0,803	98	46,72 ± 19,93	0,050
	> P75	41	41,82 ± 21,22		29	57,75 ± 26,35	
%GC	≤ P75	158	23,11 ± 7,73	0,971	98	25,20 ± 7,61	0,043
	> P75	41	22,81 ± 6,73		29	28,44 ± 7,37	
AGB	≤ P75	158	14,48 ± 9,03	0,516	98	15,15 ± 7,83	0,024
	> P75	41	12,91 ± 7,14		29	19,02 ± 8,84	

D.E.: Desviación estándar; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; AGB: Área Grasa del Brazo. En negrita valores considerados válidos ($p < 0,05$).

Por otro lado, la comparación de los promedios de las variables antropométricas entre grupos de riesgo genético también se realizó con un percentil más restrictivo, el P90 pero, debido al menor tamaño muestral en el grupo de riesgo se decidió juntar la serie femenina y la masculina (tabla 4.14). De nuevo, se observó que todas las medias del conjunto de sujetos cuya PRGT era superior al P90 aumentaron, alcanzando la mayor diferencia en el sumatorio de los pliegues adiposos (diferencia de 9,6 puntos). Al igual que en los grupos genéticos en los que se utilizó como punto de corte el P75, el pliegue suprailíaco fue el que más contribuyó a dicho aumento, ya que la diferencia fue de 4,6 puntos. También, fueron remarcables los incrementos de los promedios para aquellos sujetos que se encontraron por encima del P90

en indicadores de obesidad abdominal como el PUC (diferencia de 4,5 puntos), de adiposidad braquial como el AGB (diferencia de 2,9 puntos) y de la condición nutricional como el IMC (diferencia de casi dos puntos).

Tabla 4.14. Promedios de las variables antropométricas relativas a exceso de peso y de grasa en la serie española comparando entre grupos de riesgo genético utilizando la puntuación total de 30 SNPs para el conjunto de la muestra.

<u>Variables</u>	<u>Puntuación de riesgo genético</u>	<u>N</u>	<u>Media ± D. E</u>	<u>p-valor</u>
Pliegue Bicipital	≤ P90	296	8,84 ± 4,89	0,154
	> P90	30	9,84 ± 4,79	
Pliegue Tricipital	≤ P90	296	13,64 ± 6,13	0,063
	> P90	30	15,79 ± 6,48	
Pliegue Subescapular	≤ P90	296	10,52 ± 6,24	0,217
	> P90	30	12,40 ± 7,90	
Pliegue Suprailíaco	≤ P90	296	12,37 ± 7,80	0,001
	> P90	30	16,93 ± 7,98	
PB	≤ P90	296	22,67 ± 4,04	0,077
	> P90	30	24,06 ± 4,03	
PUC	≤ P90	296	69,09 ± 11,41	0,012
	> P90	30	73,62 ± 9,45	
IMC	≤ P90	296	19,43 ± 3,87	0,009
	> P90	30	21,41 ± 4,27	
ICT	≤ P90	296	0,473 ± 0,061	0,016
	> P90	30	0,500 ± 0,056	
∑ pliegues	≤ P90	296	45,37 ± 23,41	0,021
	> P90	30	54,96 ± 25,49	
%GC	≤ P90	296	23,84 ± 7,66	0,015
	> P90	30	27,48 ± 7,38	
AGB	≤ P90	296	14,62 ± 8,45	0,063
	> P90	30	17,55 ± 9,02	

D.E.: Desviación estándar; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; ∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; AGB: Área Grasa del Brazo.
En negrita valores considerados válidos (p<0,05).

El mismo procedimiento descrito anteriormente se llevó a cabo utilizando la PRGE. En este caso, el P75 se estableció en 12 puntos y para el P90, el punto de corte fue de 14 puntos. En cuanto a las categorías creadas a partir del P75 (tabla 4.15), igualmente se observó un incremento de todos los promedios en el grupo de mayor carga genética para la serie femenina. Por el contrario, dicha tendencia no se detectó entre los varones para ninguna variable, siendo los promedios casi iguales entre las categorías de riesgo genético, excepto para el pliegue suprailíaco y el %GC donde se produce un ligero aumento. Centrándonos en los resultados obtenidos para las mujeres, se apreció un aumento de todos los promedios (excepto para el ICT, que fue prácticamente el mismo) en la categoría de mayor riesgo genético, respecto a los incrementos observados en utilizando la PRGT. Por tanto, cabe señalar que, con esta puntuación, elaborada con menos de la mitad de SNPs (trece polimorfismos) que la PRGT, se pudieron apreciar mayores incrementos en el grupo de riesgo para las variables antropométricas analizadas. Especialmente llamativas resultaron los incrementos de los promedios entre aquellas mujeres con una puntuación genética superior al P75 para los cuatro pliegues adiposos subcutáneos, particularmente los del tríceps (4,15 mm), el subescapular (5 puntos) y el suprailíaco (5,47 mm). También, cabe mencionar el importante incremento del PUC en más de ocho puntos, el de la adiposidad relativa corporal y del AGB.

Tabla 4.15. Promedios de las variables antropométricas relativas a exceso de peso y de grasa en la serie española comparando entre grupos de riesgo genético utilizando la puntuación de 13 SNPs

<u>Variables</u>	<u>Puntuación de riesgo genético</u>	<u>Varones</u>			<u>Mujeres</u>		
		<u>N</u>	<u>Media ± D. E</u>	<u>p-valor</u>	<u>N</u>	<u>Media ± D. E</u>	<u>p-valor</u>
Pliegue Bicipital	≤ P75	158	8,60±5,23	0,501	102	8,95±4,32	0,017
	> P75	41	8,56±4,28		25	11,56±5,20	
Pliegue Tricipital	≤ P75	158	13,10±6,44	0,473	102	14,12±5,59	0,001
	> P75	41	13,30±5,76		25	18,27±5,95	
Pliegue Subescapular	≤ P75	158	10,16±6,81	0,576	102	10,55±4,86	0,004
	> P75	41	10,15±5,85		25	15,55±8,44	
Pliegue Suprailíaco	≤ P75	158	12,30±8,37	0,457	102	12,23±6,47	0,004
	> P75	41	13,07±7,99		25	17,70±8,89	
PB	≤ P75	158	22,66±4,34	0,966	102	22,45±3,51	0,001
	> P75	41	22,55±3,72		25	25,51±4,00	
PUC	≤ P75	158	70,22±12,58	0,581	102	66,51±8,47	0,001
	> P75	41	70,87±11,06		25	74,89±10,62	
IMC	≤ P75	158	19,48±4,18	0,349	102	19,04±3,23	0,001
	> P75	41	19,79±3,45		25	22,52±4,75	
ICT	≤ P75	158	0,483±0,063	0,277	102	0,455±0,047	0,046
	> P75	41	0,493±0,066		25	0,484±0,067	
∑ pliegues	≤ P75	158	44,16±25,24	0,450	102	45,84±19,24	0,003
	> P75	41	45,07±22,63		25	63,07±26,89	
% GC	≤ P75	158	22,86 ± 7,64	0,322	102	24,86±7,53	0,002
	> P75	41	23,78±7,08		25	30,34±6,61	
AGB	≤ P75	158	14,19±8,98	0,645	102	14,72±7,26	0,001
	> P75	41	14,02±7,54		25	21,37±9,71	

D.E.: Desviación estándar; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; ∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal Siri; AGB: Área Grasa del Brazo.

En negrita valores considerados válidos ($p < 0,05$).

Por otro lado, al comparar los promedios para el conjunto de la muestra de las variables antropométricas entre los grupos de riesgo genético utilizando el P90 (tabla 4.16). Del mismo modo que anteriormente, se encontraron importantes incrementos de los promedios de los pliegues adiposos subcutáneos para los sujetos que se encontraban en el grupo de mayor riesgo genético. Respecto a la adiposidad relativa corporal y la adiposidad mesobraquial, se observaron aumentos de 3,61 y 3,08 puntos respectivamente en el grupo genético por encima del P90. También, es destacable el aumento de la media del IMC, que lo hizo casi dos puntos (1,85).

Tabla 4.16. Promedios de las variables antropométricas relativas a exceso de peso y de grasa en la serie española comparando entre grupos de riesgo genético utilizando la puntuación de 13 SNPs para el conjunto de la muestra.

<u>Variables</u>	<u>Puntuación de riesgo genético</u>	<u>N</u>	<u>Media ± D. E</u>	<u>p-valor</u>
Pliegue Bicipital	≤ P90	304	8,83±4,87	0,100
	> P90	22	10,37±5,03	
Pliegue Tricipital	≤ P90	304	13,68±6,16	0,064
	> P90	22	15,98±6,30	
Pliegue Subescapular	≤ P90	304	10,51±6,31	0,086
	> P90	22	13,13±7,55	
Pliegue Suprailíaco	≤ P90	304	12,55±7,80	0,059
	> P90	22	16,09±8,97	
PB	≤ P90	304	22,71±4,04	0,150
	> P90	22	24,08±4,05	
PUC	≤ P90	304	69,24±11,31	0,111
	> P90	22	73,20±10,82	
IMC	≤ P90	304	19,49±3,93	0,021
	> P90	22	21,34±3,87	
ICT	≤ P90	304	0,474±0,060	0,295
	> P90	22	0,491±0,070	
∑ pliegues	≤ P90	304	45,58±23,41	0,065
	> P90	22	55,57±26,74	
% GC	≤ P90	304	23,93±7,68	0,033
	> P90	22	27,54±7,23	
AGB	≤ P90	304	14,68±8,49	0,079
	> P90	22	17,76±8,82	

D.E.: Desviación estándar; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; ∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal Siri; AGB: Área Grasa del Brazo.

En negrita valores considerados válidos ($p < 0,05$).

Con el objetivo de controlar lo mejor posible el efecto de la edad sobre las variables antropométricas analizadas, se calculó y representó el Z-score para cada una de ellas en el subgrupo compuesto únicamente por los sujetos con edades entre los 9 y los 10 años comparándolo entre las categorías de riesgo genético elaboradas para el P75 de la PRGE (figuras de la 4.9 a la 4.14). Asimismo, los promedios para cada una de las variables por grupos genéticos pueden consultarse en el anexo 7 (tabla 2). En primer lugar, hay que mencionar que, en este análisis, el tamaño muestral de la categoría de puntuación de riesgo genético por encima del P75 fue pequeño (18 individuos) y, como puede verse, no hubo diferencias significativas en los promedios de Z-score para ninguna de las variables en

función de la categoría de puntuación genética. Sin embargo, sí que se observaron incrementos de los promedios Z-score en casi todas las variables, exceptuando los pliegues, bicipital, subescapular y el AGB, en el grupo de mayor puntuación genética. No obstante, la media del sumatorio de los cuatro pliegues adiposos aumentó en aquellos sujetos con una PRGE > P75, siendo el pliegue suprailíaco el que más contribuyó al incremento. Especialmente, llamativos resultaron los incrementos en las medias de las variables indicadoras de adiposidad abdominal en el grupo de mayor riesgo genético, ya que para el PUC y el ICT se produjeron aumentos de 0,261 y 0,371 puntos respectivamente. Respecto al IMC y el %GC, dos variables muy utilizadas en estudios de obesidad, se aprecia un incremento sustancial en el Z-score promedio de los menores que están en el grupo de mayor riesgo genético. Para la primera de ellas (IMC), la media del grupo que se encontraba por debajo del P75 fue de $0,031 \pm 1,08$ frente al promedio $0,375 \pm 0,937$ alcanzado en la categoría de puntuación genética por encima del P75. En el caso de la adiposidad corporal relativa (%GC) estos promedios de Z-score fueron de $0,061 \pm 1,02$ y $0,314 \pm 0,774$ en las categorías de menor y mayor riesgo genético respectivamente.

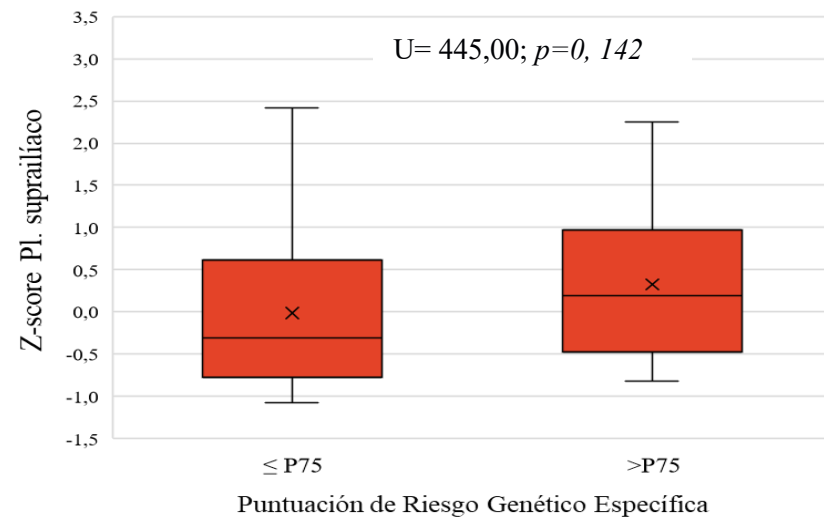
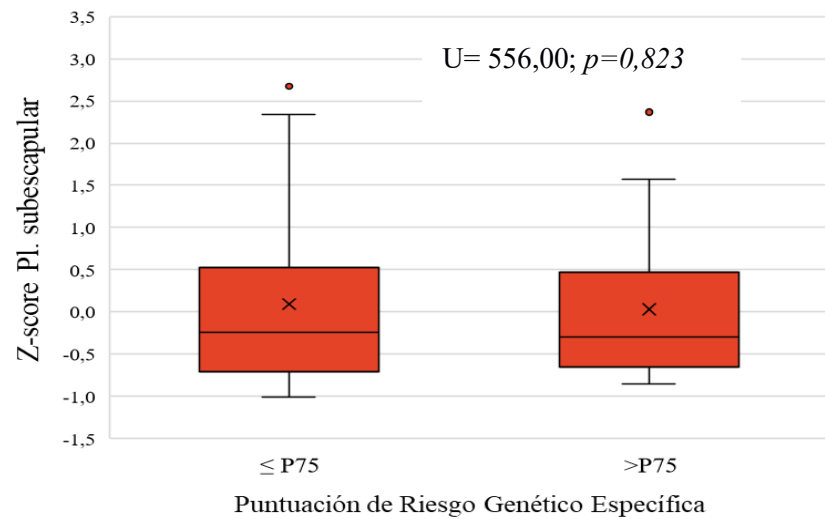
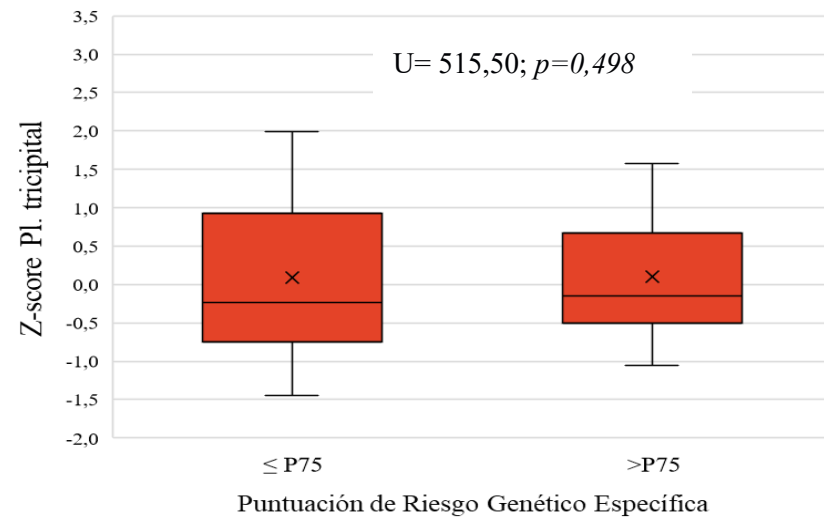
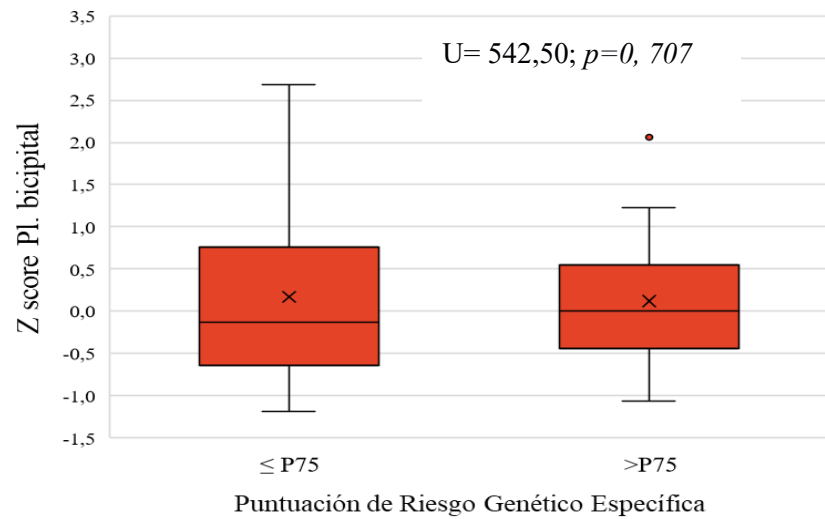


Figura 4.9. Comparación de las desviaciones estandarizadas de los pliegues adiposos entre los grupos de riesgo genético para el subgrupo de individuos entre nueve y diez años en la serie española. U: estadístico U Mann-Whitney; $p = p$ -valor.

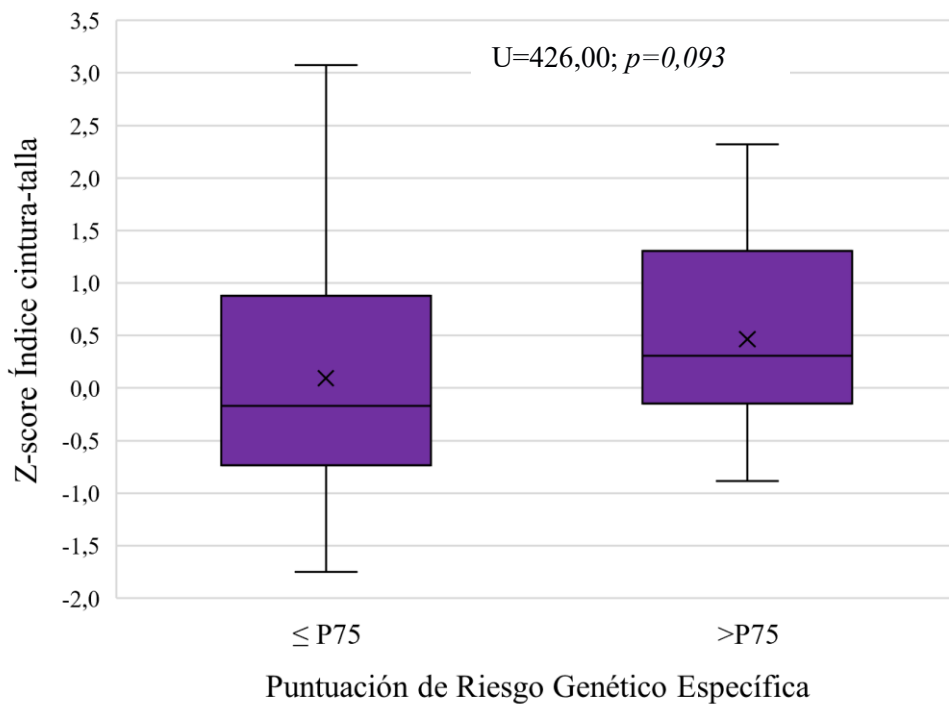


Figura 4.12. Comparación de las desviaciones estandarizadas del Índice cintura talla entre los grupos de riesgo genético para el subgrupo de individuos entre nueve y diez años en la serie española. U: estadístico U Mann-Whitney; $p=$ p-valor.

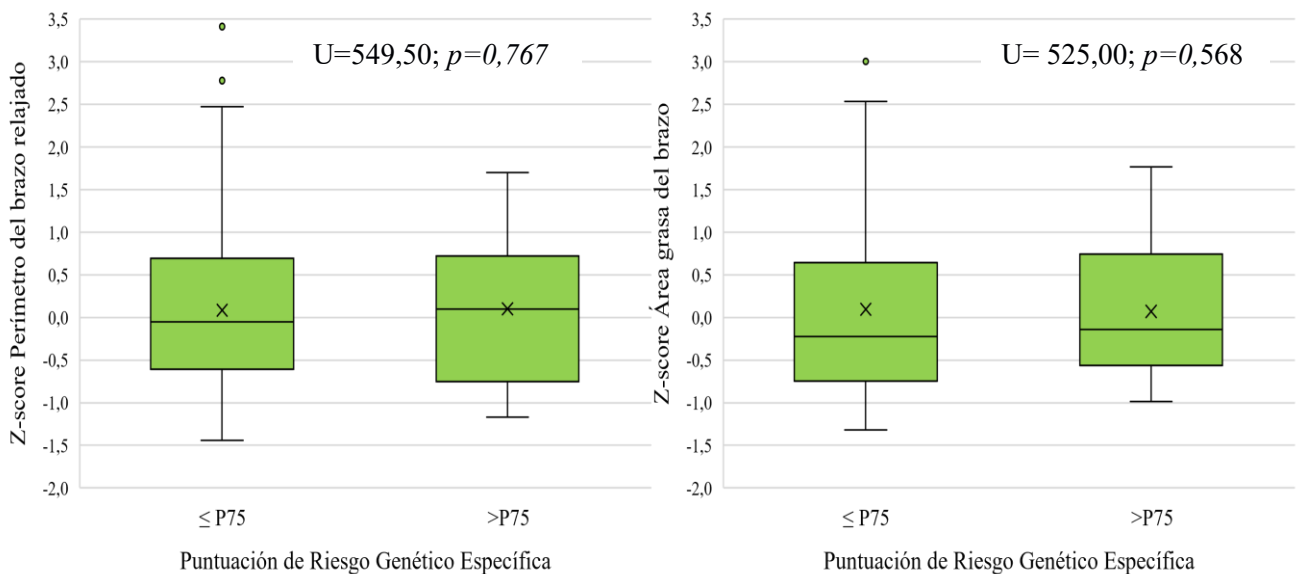


Figura 4.13. Comparación de las desviaciones estandarizadas del perímetro brazo relajado y del área grasa del brazo entre los grupos de riesgo genético para el subgrupo de individuos entre nueve y diez años en la serie española. U: estadístico U Mann-Whitney; $p=$ p-valor.

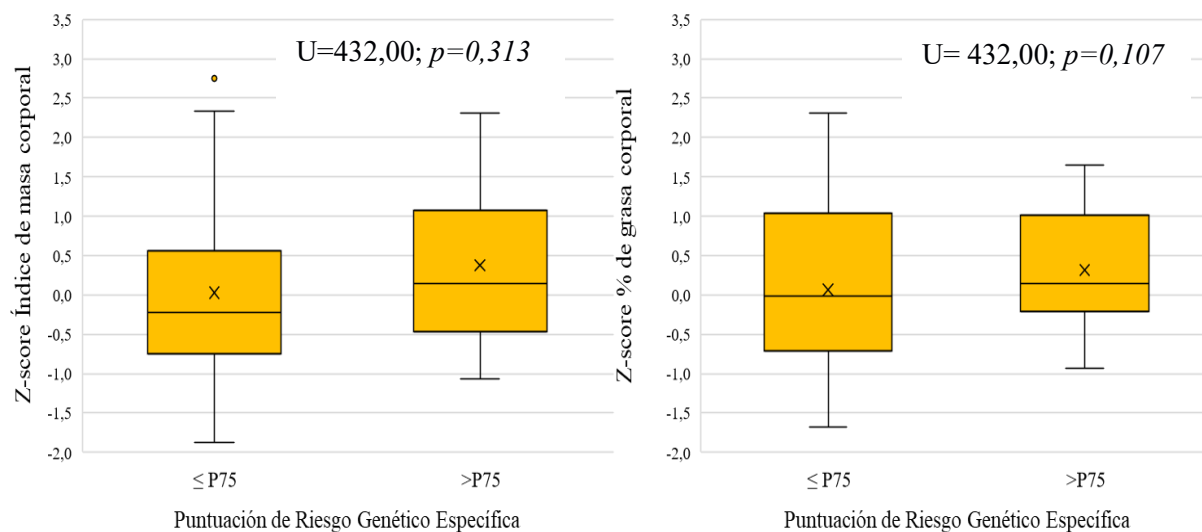


Figura 4.14. Comparación de las desviaciones estandarizadas del índice de masa corporal y del porcentaje de grasa corporal entre los grupos de riesgo genético para el subgrupo de individuos entre nueve y diez años en la serie española. U: estadístico U Mann-Whitney; p = p-valor.

A continuación, se muestran los valores obtenidos en los análisis de regresión lineal considerando como variables dependientes las dimensiones antropométricas y como independientes la PRGT de 30 SNPs (tabla 4.17) y la PRGE de 13 SNPs (tabla 4.18). En relación con la primera, se encuentran asociaciones significativas para todas las variables antropométricas en la serie femenina, mientras que esto no sucede con ninguna variable en los varones. Conforme a los valores obtenidos para el coeficiente β estándar todas las variables se incrementarían de manera notable por cada alelo de riesgo añadido en la PRGT. Por ejemplo, el pliegue suprailíaco aumentaría 0,32 mm por cada alelo de riesgo adicionado. Asimismo, el incremento que sufriría el PUC sería de 0,37 cm por alelo, mientras que el PB lo haría en 0,29 cm. Especialmente llamativo resulta el coeficiente β estándar obtenido para el IMC en la serie femenina (0,31 kg/m²). Asimismo, cabe recalcar

que la adiposidad relativa se acrecentaría un 0,24% por cada alelo de riesgo presente en las mujeres.

Tabla 4.17. Valoración del efecto aditivo sobre las variables antropométricas de cada alelo de la puntuación de riesgo genético total (30 SNPs) para la serie española.

<u>Variables</u>	<u>Sexo</u>	<u>Coefic. no estándar</u>	<u>I.C.</u>	<u>Coefic. β estándar</u>	<u>p-valor</u>
Pliegue Bicipital	Varones	-0,062	-0,209-0,086	-0,059	0,411
	Mujeres	0,244	0,074-0,414	0,246	0,005
Pliegue Tricipital	Varones	-0,093	-0,278-0,091	-0,071	0,319
	Mujeres	0,293	0,074-0,511	0,231	0,009
Pliegue Subescapular	Varones	-0,097	-0,291-0,096	-0,070	0,323
	Mujeres	0,351	0,129-0,573	0,269	0,002
Pliegue Suprailíaco	Varones	0,014	-0,230-0,257	0,008	0,912
	Mujeres	0,509	0,245-0,773	0,323	0,001
PB	Varones	-0,057	-0,180-0,067	-0,064	0,367
	Mujeres	0,234	0,095-0,373	0,286	0,001
PUC	Varones	-0,103	-0,63-0,257	-0,040	0,572
	Mujeres	0,626	0,280-0,971	0,307	0,001
IMC	Varones	-0,010	-0,128-0,109	-0,011	0,874
	Mujeres	0,252	0,113-0,391	0,306	0,001
ICT	Varones	0,000	-0,002-0,002	0,010	0,887
	Mujeres	0,003	0,001-0,005	0,226	0,011
Σ pliegues	Varones	-0,239	-0,963-0,485	-0,046	0,516
	Mujeres	1,397	0,596-2,200	0,295	0,001
%GC	Varones	-0,047	-0,268-0,174	-0,030	0,678
	Mujeres	0,390	0,106-0,674	0,236	0,007
AGB	Varones	-0,152	-0,406-0,102	-0,084	0,240
	Mujeres	0,482	0,181-0,783	0,273	0,002

Coefic.: coeficiente; I.C.: Intervalo de Confianza; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues; %GC: % de Grasa Corporal Siri; AGB: Área Grasa del Brazo.

En negrita valores significativos ($p < 0,05$).

Para la PRGE (tabla 4.18), compuesta por menos de la mitad de SNPs, se encuentra el mismo patrón, con asociaciones significativas para todas las variables en las mujeres. Por el contrario, en los varones, nuevamente, no se encuentra ninguna asociación significativa, mostrando coeficientes β estándar pequeños y negativos. Respecto a la serie femenina estos coeficientes obtenidos con la PRGE tuvieron un efecto ligeramente mayor que en el modelo de regresión con la PRGT, excepto para el ICT que fue algo menor. Por

ejemplo, el pliegue subescapular y el suprailíaco, con la PRGE aumentarían 0,32 mm y 0,317mm respectivamente, por cada alelo de riesgo agregado a esta puntuación. Asimismo, es notorio el coeficiente β del PUC, una medida fácil y poco costosa de tomar, que se incrementaría 0,312 cm por cada alelo de riesgo. El IMC lo haría en 0,323 unidades y la adiposidad corporal relativa lo haría un 0,28%. También, hay que recalcar el hecho de haber obtenido unos resultados, aunque muy similares, pero con un mayor efecto de la PRGE sobre las variables antropométricas en una puntuación que requiere genotipar diecisiete polimorfismos menos en comparación a los que demanda la PRGT.

Tabla 4.18. Valoración del efecto aditivo sobre las variables antropométricas de cada alelo de la puntuación de riesgo genético total (13 SNPs) para la serie española.

<u>Variables</u>	<u>Sexo</u>	<u>Coefic. no estándar</u>	<u>I.C.</u>	<u>Coefic. β estándar</u>	<u>p-valor</u>
Pliegue Bicipital	Varones	0,071	-0,147-0,288	0,045	0,523
	Mujeres	0,349	0,114-0,584	0,254	0,004
Pliegue Tricipital	Varones	0,054	0,218-0,326	0,028	0,696
	Mujeres	0,415	0,114-0,716	0,237	0,007
Pliegue Subescapular	Varones	0,011	-0,275-0,297	0,005	0,940
	Mujeres	0,575	0,274-0,877	0,320	<0,001
Pliegue Suprailíaco	Varones	0,235	-0,121-0,592	0,092	0,194
	Mujeres	0,690	0,324-1,06	0,317	<0,001
PB	Varones	0,023	-0,159-0,205	0,018	0,801
	Mujeres	0,351	0,160-0,541	0,310	<0,001
PUC	Varones	0,195	-0,335-0,724	0,052	0,469
	Mujeres	0,878	0,402-1,35	0,312	<0,001
IMC	Varones	0,100	-0,074-0,274	0,080	0,259
	Mujeres	0,367	0,177-0,558	0,323	<0,001
ICT	Varones	0,002	-0,001-0,005	0,095	0,184
	Mujeres	0,003	0,001-0,006	0,208	0,020
Σ pliegues	Varones	0,371	-0,695-1,44	0,049	0,493
	Mujeres	2,03	0,929-3,13	0,310	<0,001
%GC	Varones	0,183	-0,142-0,507	0,079	0,268
	Mujeres	0,631	0,243-1,02	0,277	0,002
AGB	Varones	0,026	-0,350-0,401	0,010	0,893
	Mujeres	0,692	0,277-1,11	0,283	0,001

Coefic.: coeficiente; I.C.: Intervalo de Confianza; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues; %GC: % de Grasa Corporal Siri; AGB: Área Grasa del Brazo.

En negrita valores significativos ($p < 0,05$).

A continuación, se muestran las comparaciones entre las categorías de la PRGE, creadas utilizando como punto de corte el P75, respecto a la presencia o ausencia de exceso de adiposidad definida por los pliegues adiposos (figuras 4.15 a la 4.18). En los cuatro casos, la proporción de mujeres cuya PRGE está por encima del P75 es considerablemente mayor entre las que presentan exceso de adiposidad, alcanzando la significación estadística en los pliegues tricípital, subescapular y suprailíaco. Por ejemplo, para el exceso de grasa definido por el pliegue bicipital, esta proporción aumenta un 16,60% en la serie femenina, mientras que en la masculina se mantiene constante en ambas categorías genéticas (en torno al 20%). Continuando con los pliegues adiposos, sobresale el incremento en la prevalencia de mujeres que presentan PRGE elevada (>P75) y que tienen exceso de adiposidad definida por el pliegue tricípital, ya que se multiplica por 2,6 veces respecto a la proporción de las que no presentaron una adiposidad elevada. Sin embargo, entre los varones la proporción de sujetos disminuye 2,5 puntos en la categoría de mayor riesgo genético, aunque sin diferencias significativas. Especialmente, llamativos fueron los incrementos de los pliegues adiposos del tronco. Para el pliegue subescapular se observó un incremento del 27,3% entre las categorías de riesgo genético en favor de aquellas que presentaban una mayor adiposidad. En cuanto al pliegue suprailíaco, la proporción de mujeres con PRGE elevada y exceso de adiposidad alcanzó el 44,40%, diferencia más que notable respecto al 15,20% de mujeres que con esa misma puntuación no presentaban exceso de adiposidad.

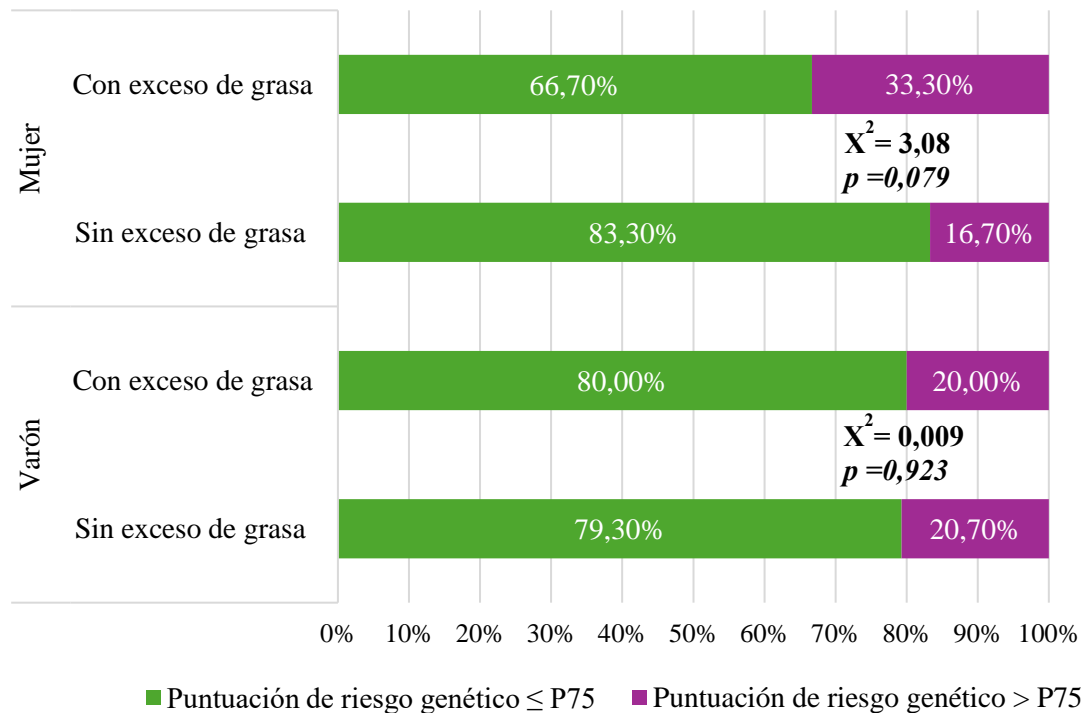


Figura 4.15. Comparación del exceso de adiposidad definida por el pliegue bicipital aplicando el punto de corte en el P90 (Marrodán et al., 2017) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie española. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

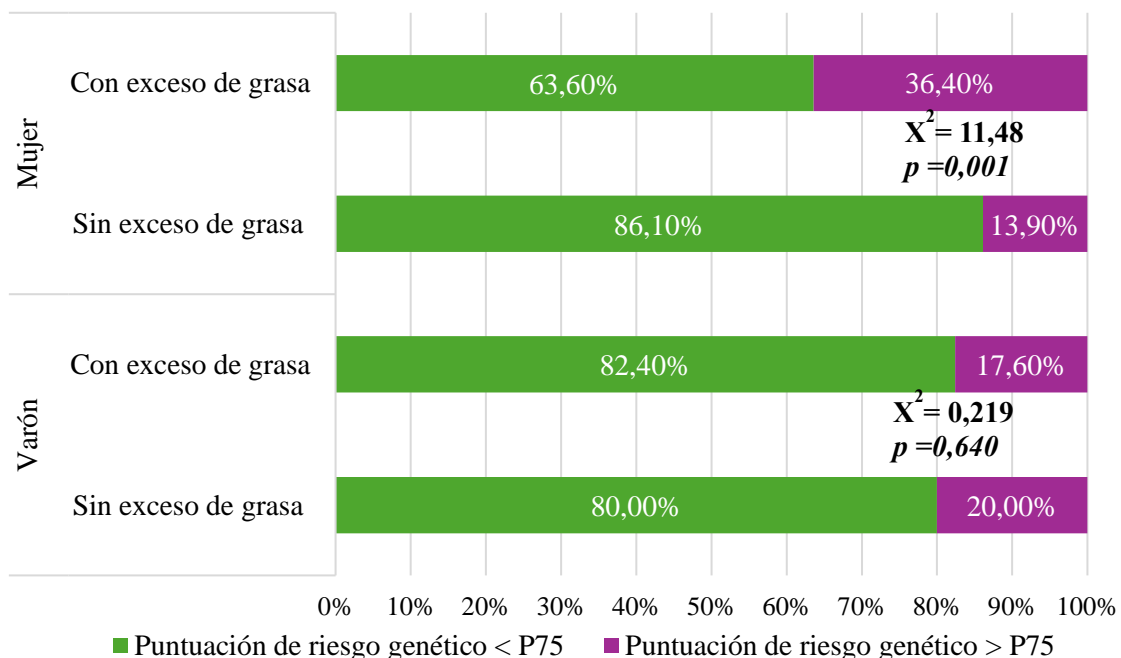


Figura 4.16. Comparación del exceso de adiposidad definida por el pliegue tricípital aplicando el punto de corte en el P90 (Marrodán et al., 2017) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie española X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

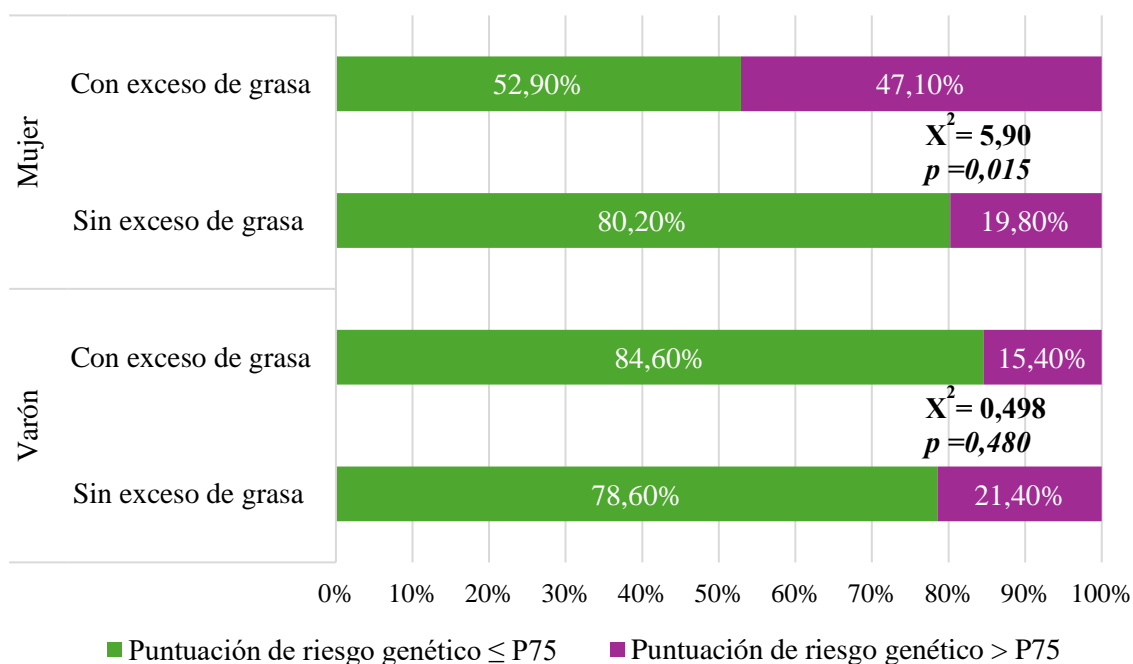


Figura 4.17. Comparación del exceso de adiposidad definida por el pliegue subescapular aplicando el punto de corte en el P90 (Marrodán et al., 2017) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie española. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

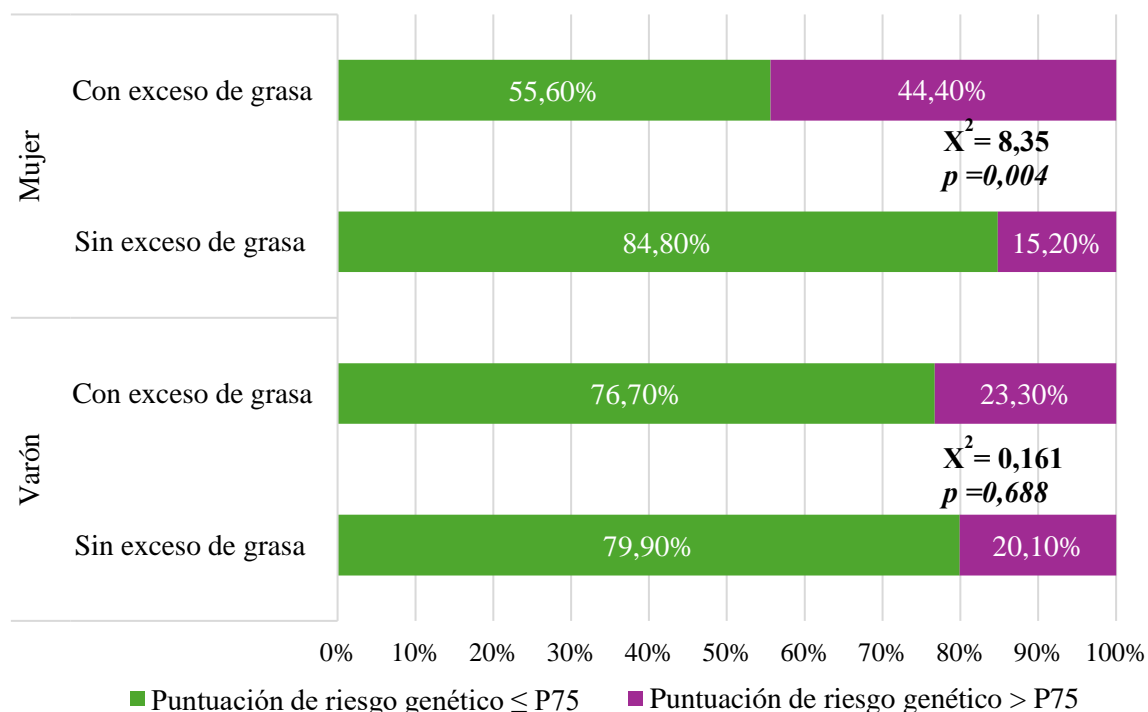


Figura 4.18. Comparación del exceso de adiposidad definida por el pliegue suprailíaco aplicando el punto de corte en el P90 (Marrodán et al., 2017) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie española. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

Asimismo, en la serie femenina se observaron prevalencias significativamente mayores de mujeres con riesgo genético alto (>P75) entre las que presentan obesidad abdominal (PUC >P90), concretamente, un 45,8% mayor respecto al grupo sin obesidad abdominal (figura 4.19). La misma tendencia sigue el indicador de distribución de adiposidad abdominal, el ICT cuya prevalencia aumenta más del doble en favor de las mujeres con un valor elevado para este parámetro y con una puntuación de riesgo genético superior al P75. En cambio, en la serie masculina la prevalencia para la PRGE elevada fue más semejante, independientemente de si los sujetos presentaban un PUC por encima o \leq al punto de corte. En cuanto al ICT, se observó un aumento del 7%, en la proporción de varones con elevada puntuación genética y obesidad abdominal respecto a los que no presentaba exceso de adiposidad abdominal, aunque esta diferencia no fue significativa (figura 4.20).

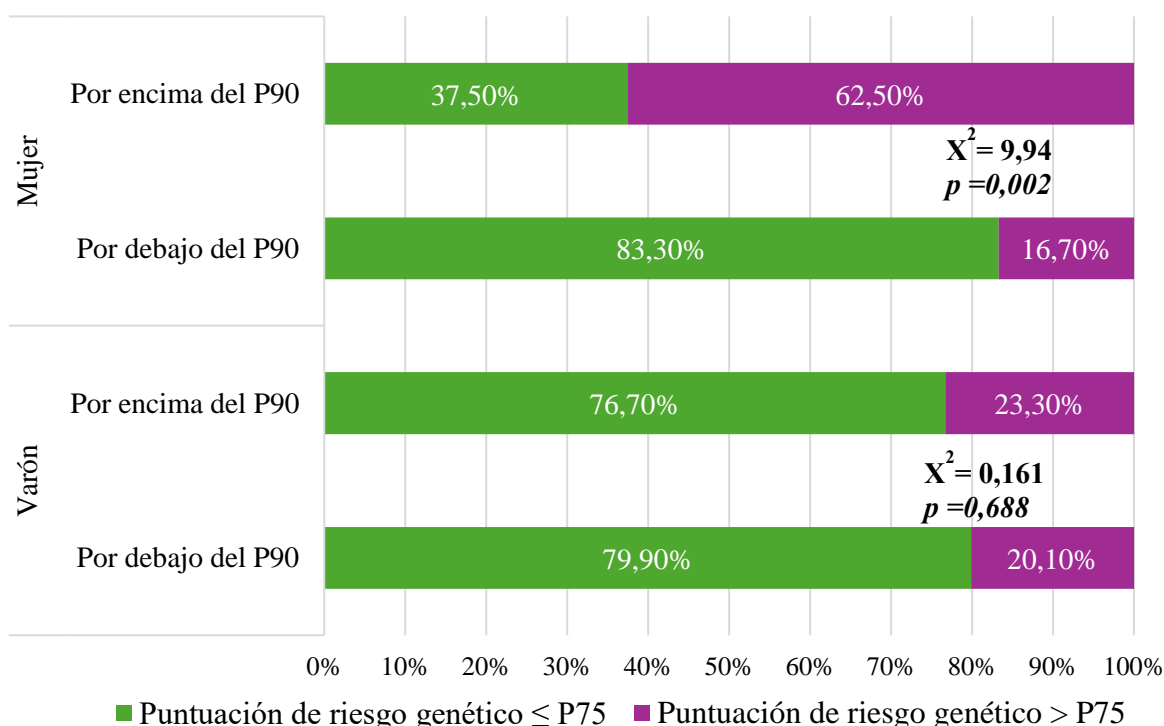


Figura 4.19. Comparación del exceso de adiposidad abdominal definida por el perímetro umbilical de la cintura aplicando el punto de corte en el P90 (Marrodán et al., 2020) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie española. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

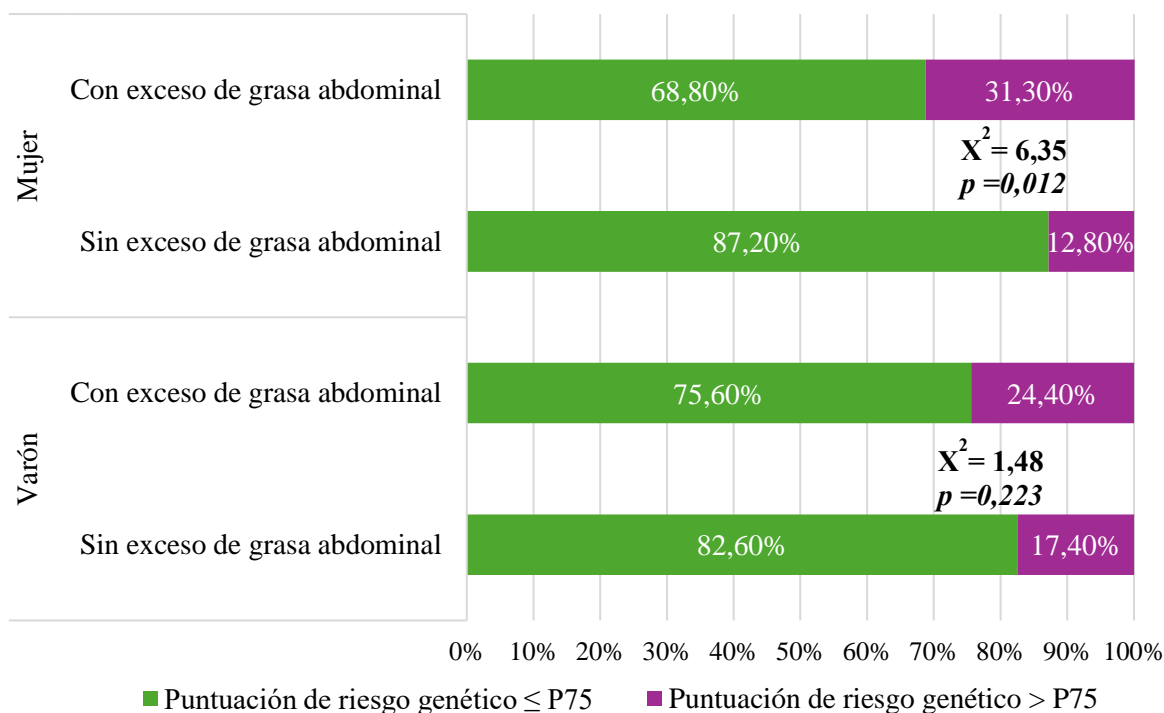


Figura 4.20. Comparación del exceso de adiposidad abdominal definida por el índice cintura-talla aplicando los puntos de corte propuestos por Marrodán et al. 2013, entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie española. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

En relación con el PB se detectó un importante incremento entre las categorías establecidas cuando la PRGE se encontraba por encima del P75 (figura 4.21). En este caso la prevalencia de mujeres en la categoría inferior fue del 15,80%, mientras que más de la mitad de las mujeres que presentaron un perímetro elevado presentaban una PRGE elevada (53,80%). Las prevalencias en los varones fueron muy semejantes, ya que se situaron en el 20,50% y del 21,20% respectivamente. Sin embargo, mención aparte es el AGB donde las prevalencias son contradictorias entre la serie femenina y la masculina. En la primera, se aprecia un incremento de alrededor de veinte puntos en favor de las mujeres con elevada adiposidad mesobraquial y una PRGE por encima del P75 en comparación con las que poseían una puntuación menor. Por el contrario, en la serie masculina la prevalencia de los varones con elevada puntuación de riesgo y AGB

disminuye respecto a los que tenían menor adiposidad medida mediante esta variable (figura 4.22), no obstante, en este caso no se alcanzó la significación estadística.

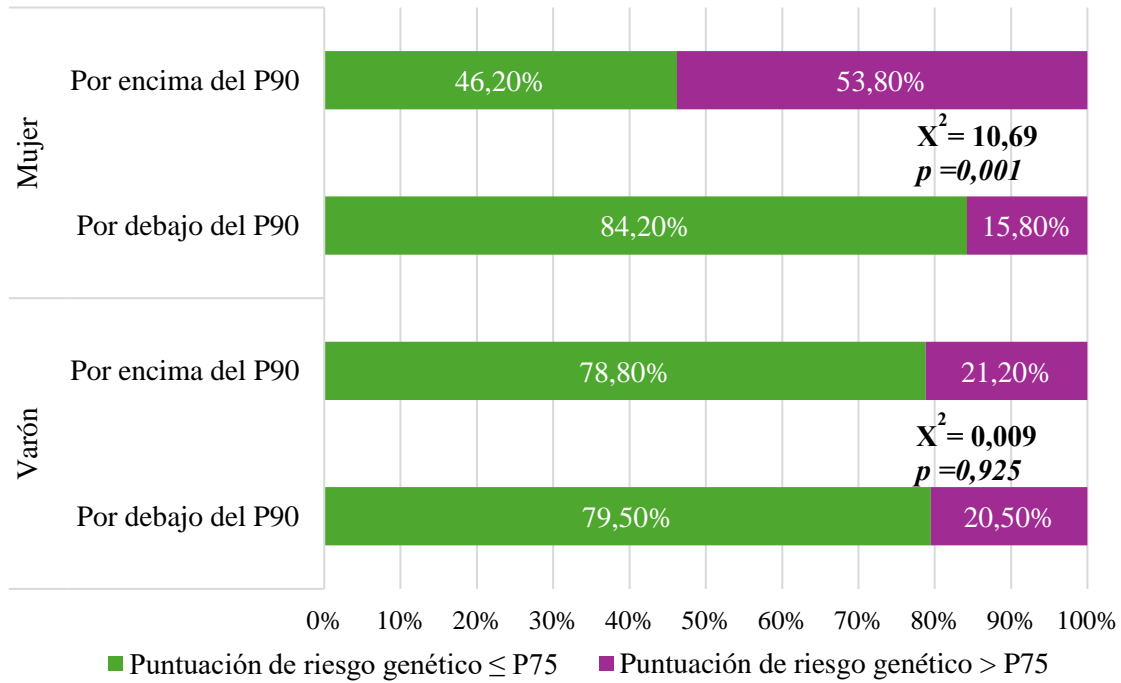


Figura 4.21. Comparación del perímetro del brazo elevado aplicando el punto de corte en el P90 (Addo et al., 2017) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie argentina. X^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

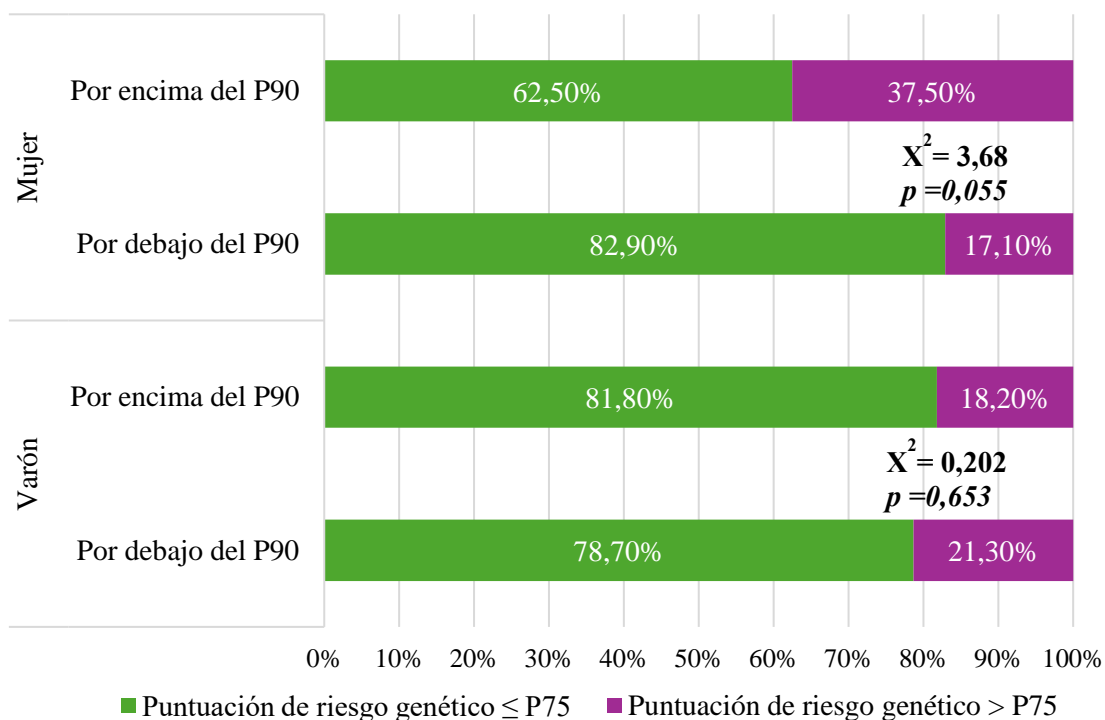


Figura 4.22. Comparación del exceso de adiposidad mesobraquial aplicando el punto de corte en el P90 (Addo et al., 2017) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie argentina. χ^2 : estadístico chi cuadrado y p : p -valor.

Respecto al IMC (figura 4.23), la prevalencia de mujeres que presentaron una puntuación de riesgo genético elevada cambió significativamente del 14,7% en el grupo sin exceso de peso, al 34,40% en el grupo con sobrecarga ponderal. En los varones las prevalencias en ambos grupos genéticos fueron muy similares. Por otra parte, en relación con la adiposidad corporal relativa se observaron incrementos en la serie femenina y masculina. Así el porcentaje de mujeres con PRGE > P75 con un %GC > P90 fue del 32,40% en las mujeres y del 25,0% en los hombres. En los grupos con %GC por debajo del punto de corte aplicado para esta misma categoría de PRGE, las prevalencias se cifraron en el 14% y 15% respectivamente (figura 4.24). En conjunto, se puede apreciar que el aumento del riesgo genético puede estar favoreciendo el exceso ponderal o el acúmulo de adiposidad, particularmente en las mujeres. En la serie masculina no se observa esta tendencia, y en

ocasiones las prevalencias disminuyen o se mantienen muy similares entre los distintos grupos de riesgo genético.

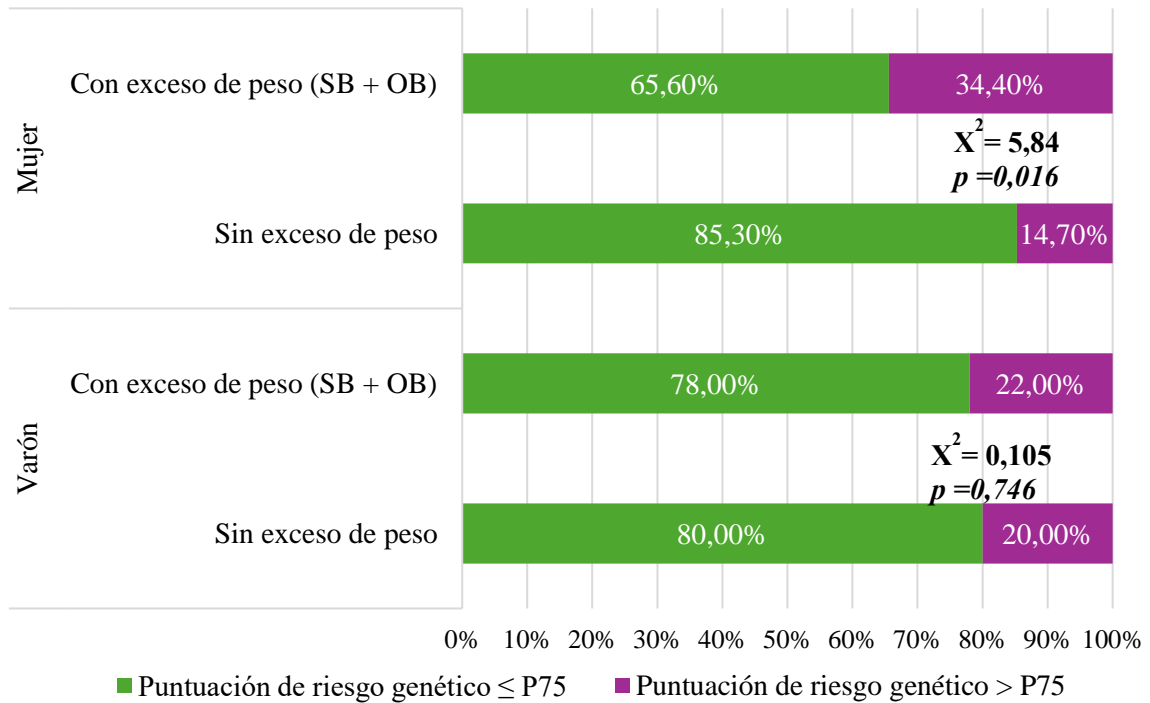


Figura 4.23. Comparación del exceso ponderal aplicando los puntos de corte de Cole et al. (2000) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie española.

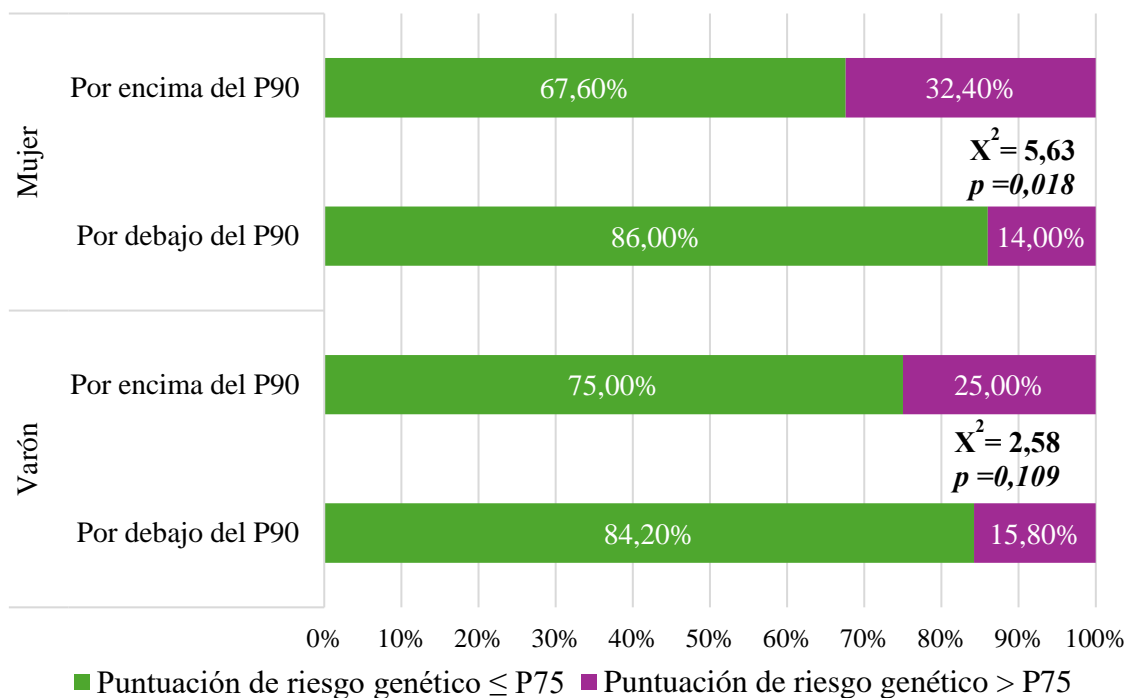


Figura 4.24. Comparación del exceso de adiposidad relativa definida por el % de Grasa Corporal aplicando el punto de corte en el P90 (Marrodán et al., 2006) entre las categorías de riesgo genético específico (13 SNPs) para la serie española.

Finalmente, en la tabla 4.19 se exponen los resultados del análisis de regresión logística binomial considerando la PRGE como variable independiente y, como dependientes, las categorías nutricionales obtenidas a partir de los cuatro pliegues adiposos, el PB, PUC, IMC, ICT, %GC y AGB, midiendo la probabilidad de tener valores elevados de estas variables antropométricas. En la serie femenina se puede considerar que pertenecer al grupo por encima del P75 para la PRGE, podría ser una condición predictora de adiposidad mediada por distintas variables antropométricas. Resulta sorprendente que el riesgo de presentar un PUC o un PB superior al punto de corte (P90) fue 8,33 y 6,22 veces superior respectivamente entre las mujeres con PRGE > P75. En cuanto a los pliegues adiposos resultó llamativo el aumento del riesgo para un pliegue indicativo de grasa periférica (el tricípital) y para otro representativo de la adiposidad troncal (el suprailíaco). Los aumentos del riesgo arrojados por el exponente B en relación con estos dos pliegues fueron de 5,18 y 4,45 veces superior respecto a las mujeres con una puntuación genética

por debajo del P75. También, cabe recalcar el aumento del riesgo para la obesidad abdominal valorada por el ICT, ya que fue prácticamente tres veces mayor en el grupo de riesgo genético por encima del P75. El mismo aumento del riesgo se observó para el IMC. Por otro lado, no se puede obviar que en la serie masculina no se detectó ninguna asociación significativa. Estos análisis también fueron realizados con la PRGT y pueden consultarse en el anexo 10 (tabla 2).

Tabla 4.19. Probabilidad de exceso de peso o grasa entre los sujetos con una puntuación de riesgo genético específica (13 SNPs) superior al P75 para la serie española.

<u>Variables</u>	<u>Sexo</u>	<u>Cofic. no estándar</u>	<u>I.C.</u>	<u>Exponente B</u>	<u>p-valor</u>
Exceso de grasa (pliegue bicipital)¹	Varones	-0,045	0,385-2,38	0,956	0,923
	Mujeres	0,916	0,878-7,12	2,50	0,086
Exceso de grasa (pliegue tricpital)¹	Varones	-0,228	0,306-2,07	0,796	0,640
	Mujeres	1,65	1,88-14,24	5,18	0,001
Exceso de grasa (pliegue subescapular)¹	Varones	-0,403	0,217-2,06	0,668	0,483
	Mujeres	1,30	1,22-10,97	3,67	0,020
Exceso de grasa (pliegue suprailiaco)¹	Varones	0,189	0,479-3,05	1,21	0,689
	Mujeres	1,49	1,52-12,99	4,45	0,006
Perímetro del brazo elevado²	Varones	0,044	0,418-2,61	1,045	0,925
	Mujeres	1,83	1,87-20,68	6,22	0,003
Perímetro umbilical elevado³	Varones	0,189	0,479-3,05	1,21	0,689
	Mujeres	2,12	1,83-37,86	8,33	0,006
Exceso ponderal (IMC)⁴	Varones	0,123	0,538-2,37	1,13	0,746
	Mujeres	1,11	1,20-7,64	3,03	0,019
Exceso de grasa abdominal (ICT)⁵	Varones	0,427	0,769-3,06	1,53	0,225
	Mujeres	1,13	1,25-7,62	3,09	0,014
Exceso de adiposidad relativa (%GC)⁶	Varones	0,575	0,876-3,61	1,78	0,111
	Mujeres	1,09	1,18-7,43	2,96	0,021
Exceso de adiposidad mesobraquial (AGB)²	Varones	-0,197	0,349-1,94	0,822	0,653
	Mujeres	1,067	0,942-8,96	2,91	0,063

Cofic.: coeficiente; I.C.: Intervalo de Confianza.

¹Aplicando los puntos de corte para los pliegues adiposos propuestos por Marrodán et al. (2017).

²Aplicando los puntos de corte para el perímetro y el área grasa del brazo propuestos por Addo et al. (2017).

³Aplicando los puntos de corte para el perímetro umbilical propuestos por Marrodán et al. (2020).

⁴Aplicando los puntos de corte para el índice de masa corporal propuestos por Cole et al. (2000).

⁵Aplicando los puntos de corte para el índice cintura-talla propuestos por Marrodán et al. (2013).

⁶Aplicando los puntos de corte para el % de grasa corporal propuesto por Marrodán et al. (2006).

En negrita valores significativos (p<0,05).

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

Las cifras de sobrepeso y obesidad en la serie española de la presente investigación fueron algo inferiores que las prevalencias observadas en el Estudio Nutricional de la Población Española (ENPE) (Aranceta-Bartrina et al., 2020), en el que se incluyeron a 1061 individuos, con edades entre los tres y los 24 años. Dado que, el estudio ENPE estuvo fragmentado por grupos de edad, y éstos no se corresponden al intervalo etario aquí analizado, se consideró que lo más apropiado era compararlos con la franja comprendida entre los nueve y los dieciocho años. En el estudio ENPE se reportó un 36,4% de exceso ponderal (sobrepeso: 29,4% y obesidad 7,0%), mientras fue del 28,51% el aquí observado (sobrepeso: 21,59% y obesidad: 6,92%), aunque los datos de obesidad, propiamente dicha fueron muy semejantes. Comparando por sexos, la prevalencia de obesidad resultó superior en esta investigación en el caso de los varones (9,38% vs ENPE: 8,5%) y al contrario en las mujeres (3,45% vs ENPE: 5,3%). A pesar de que se han utilizado puntos de corte ligeramente distintos para evaluar la obesidad abdominal mediante el ICT, los resultados son prácticamente iguales (25,51% vs ENPE: 24,7%) (Aranceta-Bartrina et al., 2020). Merece la pena señalar que actualmente existen evidencias contrapuestas sobre la tendencia de la prevalencia de obesidad infanto-juvenil española, ya que algunos trabajos observan una disminución (De Bont et al., 2020), mientras que otros ponen de manifiesto un aumento sustancial de la misma durante la última década (Bravo-Saquicela et al., 2022). El primero de los citados estudios analiza más de un millón de niños y niñas entre dos y diecisiete años, cuyos datos fueron obtenidos del Sistema de Información para la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), de Cataluña y utiliza como criterio las curvas de crecimiento de la OMS. Sin embargo, el segundo trabajo analiza 34.813 sujetos entre dos y trece años procedentes de un metaanálisis elaborado a partir de trece estudios previos. Además, categorizó la condición nutricional con la metodología propuesta por la Cole et al. (2000; 2007), avalada por la *World Obesity Federation* (WOF, 2023). Esta falta

de concordancia metodológica y poblacional puede ser la causa de esta discrepancia en las cifras publicadas.

Asimismo, se puede decir que, en el presente estudio la proporción de sujetos con un %GC elevado fue mayor que la observada en una investigación publicada recientemente (Sánchez -Álvarez et al., 2021), que también analiza escolares de Madrid (1.014 niños y niñas con edades entre los nueve y los dieciséis años), y en la que se observó que dicha proporción fue del 14,8%, la mitad de lo observado en este trabajo (29,8%). Del mismo modo, en la serie argentina, también hemos detectado una elevada prevalencia para esta variable por encima del P97 para el conjunto de la muestra, y para los varones y las mujeres separadamente. Una posible explicación, para obtener estos porcentajes tan elevados, puede estar en que la referencia utilizada para aplicar los puntos de corte fue elaborada en el año 2006 (Marrodán et al., 2006). Es decir, que si hace unos veinte años la adiposidad corporal en la población infantil era bastante menor que la actual, puede que muchos de los menores de esta muestra estén situados por encima del P97, un percentil que indicaba una elevada grasa corporal relativa hace dos décadas. Si bien es cierto que el trabajo de Sánchez-Álvarez et al. (2021), también fue elaborado con las mismas referencias, aunque unos años antes y en barrios diferentes de la ciudad de Madrid, por lo que las diferencias observadas también podrían deberse a las propias características de cada una de las muestras. Por otro lado, la categoría superior al P97 de los pliegues adiposos subcutáneos mostró, particularmente en la serie española, prevalencias mucho menores, lo que también pueden deberse a que la referencia utilizada es más moderna, y estuvo basada en un conjunto de más de 9.000 niños, niñas y adolescentes pertenecientes a cinco países: Argentina, Cuba, España, México y Venezuela (Marrodán et al., 2017)

Durante las últimas décadas, el estado nutricional de los niños, niñas y adolescentes argentinos ha sido evaluado con detalle por la antropóloga Evelia Oyhenart, en particular en la zona central que abarca la capital del país. En el año 2005, ya reportaba que la prevalencia de sobrepeso y obesidad era del 11,1% y del 5,4%, en escuelas públicas de las ciudades de La Plata y Brandsen (provincia de Buenos Aires) (Oyhenart et al., 2005). Posteriormente, en el año 2018, en un análisis llevado a cabo en cuatro partidos (municipios) de la provincia de Buenos Aires, las proporciones de sobrepeso y obesidad ascendieron al 21,1% y 11,4% respectivamente, siendo La Plata uno de los partidos que más contribuye a estas cifras, en un área, además, con condiciones socioambientales cambiantes (Oyhenart et al., 2018). Más concretamente, en el entorno periurbano de la Plata, en zonas donde también se recopiló parte de los datos presentados en esta tesis, las prevalencias de sobrepeso y obesidad, en menores con edades comprendidas entre los tres y los catorce años, se observó un 24,6% de sobrepeso y un 18,2% de obesidad (niños: 21,1%; niñas: 15,4%), afectando más a los grupos más empobrecidos, situación que a su vez coexiste con el extremo opuesto de la malnutrición (Oyhenart et al., 2021). En concordancia con estos datos, en la presente investigación se detectó una prevalencia de sobrepeso en la serie argentina del 27%. Sin embargo, la proporción de sujetos con obesidad fue menor (11,3%). Al igual que en Oyhenart et al. (2021), las cifras de obesidad fueron superiores en los varones respecto a las mujeres, aunque aquí la diferencia fue poco pronunciada (niños: 12%; niñas: 10,7%). Por otro lado, un estudio que analizó los cambios en la prevalencia a lo largo de catorce años destacó que la desnutrición, el sobrepeso y la obesidad en la población infanto-juvenil (estudio elaborado con 4.971 menores) de las provincias de Buenos Aires, Mendoza y Misiones, mostraron tendencias decrecientes de desnutrición (excepto en Misiones) y un incremento del sobrepeso, la obesidad y la masa grasa, principalmente en las dos primeras provincias. Las autoras

también detectaron, que el aumento de la precariedad en las condiciones socioeconómicas pudo obstaculizar la capacidad de compra y los hábitos de alimentación saludables (Cesani et al., 2022), situación que continúa agravándose en la actualidad.

Aunque el tema se ha debatido previamente en el capítulo introductorio, las causas subyacentes a la obesidad son en buena medida ambientales y están relacionadas con factores como la globalización alimentaria (An et al., 2019) y la rápida transición nutricional. Tanto es así, que, por ejemplo, se ha observado, en un estudio en el que se incluyeron 172 países, como las importaciones de azúcar y de alimentos procesados son una de las causas del aumento promedio del IMC (Lin et al., 2018). Además, las tasas de obesidad se reparten de manera desigual en función del sexo o del nivel socioeconómico, que influye tanto a nivel individual como comunitario. En países donde la prevalencia de obesidad es elevada, ésta afecta en mayor medida a las personas con niveles socioeconómicos más bajos (Rouhani et al., 2016; Lee et al., 2019; Anekwe et al., 2020). Por tanto, más allá de los factores individuales relacionados con el estilo de vida, como la dieta y la actividad física, que han sido ampliamente descritos (Chin et al., 2016; Kostopoulou et al., 2021), existen otros factores estructurales que contribuyen al riesgo de sobrepeso y obesidad, que requieren de acciones políticas contundentes.

Por otra parte, y aunque el ambiente obesogénico tiene una gran responsabilidad no podemos obviar la importancia del condicionamiento genético, aspecto en el que intentamos profundizar en la presente investigación. Se sabe desde hace décadas que rasgos como el IMC son altamente hereditarios (Sánchez-Andres, 1992; Maes et al., 1997; Min et al., 2013), pero también otros como la adiposidad central (Wardle et al., 2008). Para desentrañar las bases genéticas de la obesidad común, se han utilizado distintas metodologías. Por un lado, a través del estudio de genes candidatos, de los que se conoce su función biológica o que pueden estar implicados en aspectos como la regulación de la

ingesta, el metabolismo de la glucosa, la homeostasis energética o el metabolismo del tejido adiposo. Por otro lado, tenemos los estudios GWAS, ya comentados previamente en la metodología, y que a través de mapeos masivos asocian variantes distribuidas por todo el genoma con el fenotipo obeso (Clement et al., 2002). En relación con la población infantil y adolescente, el primer estudio de asociación fue publicado en 2007, e indagó sobre la obesidad severa de aparición temprana en una muestra de adultos jóvenes alemanes (Hinney et al., 2007). Posteriormente, se han ido publicando otros trabajos, especialmente relacionados con el IMC (Comuzzie et al., 2012; Namjou et al., 2013; Helgeland et al., 2019) y algunos también con el componente adiposo (Melka et al., 2012). Hasta la actualidad, han sido múltiples las variantes identificadas, aunque los estudios en población infantil son aún escasos en comparación con los realizados en población adulta, sobre todo teniendo en cuenta la complejidad del fenotipo obeso y los importantes cambios que se producen durante el crecimiento. Puesto que la evolución del IMC durante los primeros años de vida, especialmente hasta la edad del rebote adiposo, no sigue un patrón lineal, en un metaanálisis sobre caracteres del crecimiento temprano se identificaron cuatro variantes asociadas a estos rasgos. Tres de ellas estuvieron relacionadas con los genes FTO, TFAP2B y GNPDA2 y se asociaron con el rebote adiposo puberal. Se trata de variantes que también se han puesto en evidencia en estudios sobre el IMC y otras variables de adiposidad en población adulta. La cuarta variante fue una aportación novedosa, se encontró en el locus LEPR/LEPROT y estuvo asociada con el pico de adiposidad que tiene lugar desde el nacimiento hasta los nueve meses, lo que pone de manifiesto la existencia de mecanismos genéticos para el IMC que se pueden solapar o diferir entre los adultos y la población infantil (Alves et al., 2019). También, en un GWAS realizado durante distintas etapas del crecimiento, que abarcó desde el nacimiento hasta la edad de ocho años, encontraron un efecto transitorio respecto al IMC

en el receptor de la leptina (LEPR), que alcanzaría su punto álgido al año y media de vida, lo que respalda la variación dinámica que se produce en la genética durante el crecimiento (Helgeland et al., 2019). Asimismo, otros trabajos han destacado la existencia de distintas variantes de riesgo relacionadas con el IMC en la infancia, la adolescencia y la adultez, así como posibles cambios de los efectos de los SNPs a lo largo de la vida (Mei et al., 2012; Graff et al., 2017), lo que fortalece la importancia de llevar a cabo estudios de genética de la obesidad desde la infancia. En la presente investigación, con el fin de controlar el efecto de la edad sobre las variables antropométricas, se compararon los promedios Z-score de cada una de ellas, según las categorías de riesgo genético (con las puntuaciones específicas) para cada una de las series poblacionales, en niños y niñas prepuberales. Aunque no se encontraron diferencias significativas, sí que se observaron aumentos en las medias de un buen número de variables entre los sujetos cuya PRGA o PRGE, estaba en el grupo de mayor riesgo genético. Estos resultados pueden estar indicando la influencia de la genética sobre distintos indicadores de obesidad en etapa infantil prepuberal.

Por otro lado, si bien los estudios GWAS, a los que nos referimos aquí y en la metodología, han aportado información valiosa sobre la relación entre diferentes SNPs y el fenotipo obeso, aún son escasos los estudios elaborados con una perspectiva antropológica, en los cuáles se tengan en cuenta poblaciones de distinto origen y grupos infrarrepresentados, que además de ser necesarios, pueden aportar una mirada más amplia y diversa. En este sentido, se destaca un GWAS realizado en población infantil mexicana donde se identificaron dos loci asociados al IMC, vinculados a los genes CERS3 y CYP2E1 que no habían sido previamente descritos en población europea (Costa-Urrutia et al., 2019). No obstante, hasta día de hoy, la mayor parte de los estudios de asociación han sido realizados sobre poblaciones de ascendencia europea. En una revisión

sistemática publicada en 2023, sobre GWAS de obesidad en población infantil, encontraron que, de los veinte artículos elegibles para el estudio, sólo uno fue llevado a cabo en mexicanos, otro en población estadounidense, un tercero fue realizado en población asiática oriental y los dieciséis restantes fueron europeos (Zhou et al., 2023).

Al margen de los estudios GWAS, en la presente investigación se muestran los análisis de un conjunto de SNPs con distintas variables antropométricas para dos series poblacionales, una de origen argentino y otra española. Si bien es sabido que la estructura genética entre ambas tiene importantes similitudes, tampoco se pueden obviar sus diferencias. En comparación con poblaciones como la ecuatoriana, peruana o la chilena, el componente europeo en Argentina es muy superior, teniendo algunos sujetos incluso casi el 100% de ascendencia europea, sin embargo, otros individuos poseen proporciones variadas de ascendencia, como consecuencia de distintos eventos de migración y mezcla (Homburger et al., 2015). De hecho, la composición genética actual sería el resultado de la mezcla entre poblaciones indígenas americanas, europeas y africanas, encontrándose diferencias significativas en los componentes genéticos, entre las distintas regiones del país o incluso entre zonas urbanas del centro de la capital, Buenos Aires, y los suburbios próximos a ella (Avena et al., 2012). Estos mismos autores explican que las oleadas de inmigrantes venidos de España e Italia, a Buenos Aires a finales del s. XIX, se mezclaron con una población que ya era el resultado de una mezcla de indígenas americanos, población africana que traída como esclavos y de los colonizadores españoles (Avena et al., 2012). Respecto al componente africano, se sabe que durante el s. XIX, hasta el 30% de las personas censadas en la ciudad de Buenos Aires eran de origen africano, y mediante el análisis de doce marcadores autosómicos, Fejerman et al. (2005) estimaron que la proporción de individuos con influencia africana rondaría el 10%. Además, en una muestra de La Plata, situada próxima a Buenos Aires se comprobó la desigual

contribución del componente nativo americano, siendo mucho mayor el materno, como consecuencia de un apareamiento direccional (Marignac et al., 2004). Por tanto, la creencia de que Argentina es un país conformado únicamente por descendientes europeos, ha sido rechazada por los estudios antropológicos basados en análisis de la genética de poblaciones (Luisi et al., 2020), y, de hecho, desde el año 2019 un conjunto de instituciones argentinas ha formado un consorcio para crear un biobanco público que apoye la investigación genómica en Argentina para, entre otras cuestiones, entender su patrimonio biológico o poder elaborar puntuaciones de riesgo genético con el fin de predecir el riesgo de enfermedades complejas (Dopazo et al., 2019).

Además, de haber analizado las dos series poblacionales por separado, en la presente investigación también se ha llevado a cabo una recogida minuciosa de distintas variables antropométricas que permiten definir claramente el fenotipo obeso mediante el análisis de la composición y de la distribución de la grasa corporal, más allá de la valoración aportada por indicadores de la condición nutricional como el IMC, ya que éste depende del peso corporal y no de su composición. La literatura científica ha recalado las limitaciones del IMC para detectar la grasa corporal. Por ejemplo, en una revisión sistemática y metaanálisis que agrupó 32 muestras con un total de 31.968 sujetos adultos, no se logró diagnosticar a la mitad de las personas con exceso de porcentaje de grasa corporal (Okorodudu et al., 2010). Asimismo, en otra revisión sistemática y metaanálisis llevado a cabo con población infanto-juvenil se comparó el rendimiento del IMC frente a técnicas de referencia para la adiposidad como la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), demostrando una baja sensibilidad, ya que más de una cuarta parte de los 53.521 menores incluidos en el estudio con exceso de adiposidad corporal no fueron identificados por el IMC (Javed et al., 2014). Por otro lado, tampoco podemos dejar al margen las importantes diferencias en la adiposidad entre el sexo femenino y el

masculino, dando lugar a distintos fenotipos que son consecuencia de la interacción de factores genéticos, epigenéticos y hormonales. Además, la adiposidad presenta un patrón de acumulación dependiente del sexo, siendo mayor en la región glúteo-femoral en las mujeres y más centralizada en los varones (Karastergiou et al., 2012), lo que tiene consecuencias dispares en la salud metabólica, siendo la obesidad abdominal y la grasa visceral la que confiere un mayor riesgo (Ritchie y Connell, 2007; Dhawan y Sharma, 2020) y resistencia a la insulina (Geer y Shen, 2009). Por añadidura, estas diferencias sexuales en la adiposidad son evidentes desde la pubertad hasta la adultez, y con la aplicación de medidas como el DXA, algunos autores consideran que este patrón de grasa diferenciado surge prepuberalmente. En un estudio en el que participaron 1009 menores y jóvenes con edades comprendidas entre los cinco y los 29 años se observó dimorfismo sexual en edades prepúberes, teniendo las niñas mayor cantidad de grasa en la cadera y menos en la cintura en comparación con los niños (Taylor et al., 2010). Del mismo modo, como han reportado Prado et al. (2018) otros métodos como la bioimpedancia eléctrica y la antropometría permiten evaluar con precisión como afectan los cambios puberales en la composición corporal y la condición nutricional de las mujeres. En comparación con los resultados obtenidos en la presente investigación para la serie española, aquí no se observaron diferencias significativas entre los sexos en las variables relacionadas con la grasa abdominal como el PUC o el ICT en el grupo de menor edad. Sin embargo, si se detectaron en el PCAD, y en otras variables de adiposidad como el sumatorio de los pliegues, el AGB y la endomorfia, aunque si bien es cierto que la edad media de las niñas en esta serie fue algo mayor que la de los niños, lo que puede estar influyendo en este resultado. Respecto a la serie argentina, donde las edades de niños y niñas se encuentran repartidos más equitativamente, se obtuvo un PCAD significativamente menor en las niñas del grupo de cuya era igual o inferior a los diez años. Por el contrario, para el IAB

las diferencias fueron significativamente mayores para las niñas. En cualquier caso, en el grupo etario igual o superior a los once años si se detectó una tendencia del acúmulo adiposo en favor de la serie femenina para ambas muestras poblacionales.

Dado que, tal y como se ha mencionado anteriormente, los efectos de los polimorfismos asociados con la obesidad pueden cambiar entre la población infanto-juvenil y la adulta, también debemos tener en cuenta las diferencias sexuales, puesto que como se acaba de ver, existen importantes dicotomías en la biología del tejido adiposo que no sólo tienen que ver con la distribución de grasa corporal, sino también con otros aspectos como los efectos hormonales o la inflamación metabólica (Chang et al., 2018b). Por ello, un aspecto innovador en la presente investigación es que se ha llevado a cabo un análisis detallado del fenotipo obeso separado por sexos, teniendo en cuenta las asociaciones encontradas tanto para cada SNP individualmente, como construyendo puntuaciones de riesgo poligénico, tanto generales como específicas para cada muestra poblacional. A continuación, se discuten los resultados más relevantes respecto a las asociaciones individuales de los SNPs con las variables antropométricas, en función del sexo.

Hasta ahora, los resultados obtenidos para el rs1137101 asociado al gen LEPR han sido contradictorios. Sin embargo, aunque en una revisión sistemática no se detectó una asociación general entre este SNP y la obesidad, los autores ya recomendaban abordar el análisis de este polimorfismo separado por sexos, ya que existen importantes diferencias sexuales en cuanto a los niveles de leptina y de distribución de la grasa corporal (Bender et al., 2011). En esta tesis se han observado efectos destacables para este polimorfismo, únicamente en las series femeninas. En las mujeres de la muestra argentina que tenían al menos un alelo de riesgo, se apreciaron incrementos en los promedios de variables relacionadas con la adiposidad, tanto corporal (los pliegues subcutáneos y el %GC) como mesobraquial, reflejada por el AGB. La misma tendencia fue, también, observada en

indicadores de la distribución de grasa corporal. Análogamente, se apreciaron estos incrementos en las mujeres de la serie española. Sin embargo, estos resultados no formaron parte de las tablas resumidas de los resultados ya que este SNP (rs1137101) no pasó el criterio de selección. No obstante, también fueron tomados en consideración y se presentan en esta tesis en los anexos. Concretamente, en las mujeres españolas heterocigotas u homocigotas para el alelo de riesgo se observaron incrementos notables en diversas variables de adiposidad como el sumatorio de los pliegues. Estos datos llevan a pensar que este SNP podría estar relacionado con la adiposidad, especialmente en el sexo femenino, al menos en población infanto-juvenil. En línea con la asunción de la asociación de este polimorfismo con la obesidad, se observaron correlaciones relevantes en un reciente metaanálisis realizado en poblaciones asiáticas, caucásicas y africanas (Supti et al., 2024). Los resultados de este estudio reflejaron una relación significativa con cada uno de los modelos genéticos diseñados, como por ejemplo en el que se contrastan sujetos homocigotos para el alelo de riesgo frente a los homocigotos para el alelo alternativo, detectándose un aumento del riesgo de obesidad, 1,39 veces superior (GG vs. AA: intervalo de confianza del 95 % = 1,12–1,73, *odds ratio* = 1,39, valor de $p = 0,003$) (Supti et al., 2024). Del mismo modo, en el estudio español GENYAL para la prevención de la obesidad infantil, se identificó rs1137101 como predictor del aumento ponderal durante la infancia. De tal manera que los sujetos homocigotos para la variante de riesgo fueron los que presentaron una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad (Marcos-Pasero et al., 2020). Asimismo, esta variante también ha sido asociada con un mayor IMC y circunferencia de la cintura en población adulta (Illangasekera et al., 2020). Por el contrario, en el Estudio nutricional, bioquímico y genético de una población infantil con sobrepeso y obesidad en la Región Sur, (Portugal) (Almeida et al., 2018), en el que se analizaron entre otros polimorfismos, el rs1137101 (LEPR), los autores mostraron

efectos débiles y negativos sobre el Z-IMC. Tampoco se encontró asociación de este polimorfismo, ligado al gen LEPR, en la cohorte de riesgo cardiovascular de Kaunas (Lituania), con medidas antropométricas tales como el IMC o los pliegues adiposos subescapular y tricípital (Raskiliene et al., 2021). Cabe mencionar, que en la presente investigación, la frecuencia del alelo de riesgo en ambas muestras poblacionales, argentina y española, fue exactamente la misma (0,43).

Por lo que se refiere al a la variante rs543874 (SEC16B) fue identificada por primera vez en un GWAS sobre el IMC infantil en la publicación de Bradfield et al. (2012), y posteriormente, este resultado fue replicado por Felix et al. (2016), aunque ya había sido previamente identificada para el IMC en adultos por Locke et al., (2015), quienes observaron un efecto más fuerte de esta variante sobre las mujeres. En línea con el trabajo mencionado anteriormente, en la presente investigación se observaron únicamente efectos de este polimorfismo en el sexo femenino de la serie argentina. Se produjeron incrementos de los promedios para indicadores de la condición nutricional como el IMC y el IMT, entre aquellas que presentaban el alelo de riesgo. Lo mismo se puede decir para otras muchas variables de adiposidad corporal tanto total (%GC), como mesobraquial (AGB). Estos efectos no se observaron en la serie masculina, lo que nos hace presuponer que este polimorfismo influya en la adiposidad con más intensidad en las mujeres, quizá a lo largo de distintas etapas de la vida. Además, otros SNPs vinculados a este gen también han sido asociados con la obesidad en población infantil europea (Thorleifsson et al., 2008), asiática (Wen et al., 2012), y mexicana (Costa-Urrutia et al., 2019). Asimismo, en un estudio con menores de la cohorte “*Beijing Child and Adolescent Metabolic Syndrome*”, de origen chino, se observaron asociaciones en las niñas para la variante rs10913469 (SEC16B) en variables como el IMC, el perímetro de la cintura, el ICT y el %GC, pero no se detectaron en los niños (Xi et al., 2013). También, en relación con esta

variante se encontraron efectos hasta dos veces mayor sobre IMC, varios pliegues adiposos y para la circunferencia de la cintura en población infanto-junvenil, del estudio “*The European Youth Heart Study*”, en comparación con otra cohorte de adultos (Hoed et al., 2010). Más recientemente, en un estudio realizado en población china, la variante aquí analizada rs543874 (SEC16B), se asoció con el exceso ponderal en bebés de doce meses (Mei et al., 2012). En relación con este polimorfismo, tampoco se puede obviar que las asociaciones se observaron únicamente en las mujeres argentinas. Esto puede deberse a la mayor frecuencia reportada en la población argentina para el alelo de riesgo, que fue de 0,22, respecto a la muestra española (0,16). Además de detectarse que las diferencias genóticas para este SNP fueron significativas entre los menores argentinos y españoles.

Respecto al polimorfismo rs6548238 (TMEM18), como ya se mencionó en la metodología, el gen asociado resultaría esencial para la formación de adipocitos y se encargaría de activar un factor de transcripción (PPARG) regulador de la adipogénesis (Landgraf et al., 2020). Más recientemente, en el primer metaanálisis en el que se exploró sistemáticamente la asociación entre los polimorfismos asociados a TMEM18 y la obesidad, en distintas poblaciones según el origen étnico y edad, se encontró una asociación significativamente mayor entre el rs6548238 y el riesgo de obesidad en poblaciones infantiles europeas y mexicanas, pero no en las de origen asiático. Cabe remarcar que el estudio incluyó 53.395 casos de obesidad y 123.972 controles sanos correspondientes a 27 estudios y además de otros datos pertenecientes al estudio de la colección POPULOUS (Polonia) (Koj et al., 2021). En concordancia con estos resultados se observó un importante efecto del alelo de riesgo “C” de este polimorfismo en los varones argentinos, donde se observaron incrementos tanto en las variables relacionadas con la condición nutricional como del componente adiposo. La tendencia también se observó en los varones españoles, aunque con un efecto menor. Por el contrario, en las

series femeninas de ambas muestras no se aprecia claramente esta asociación, lo que coincide con lo reportado por Wang et al. (2011) en población infantil del estudio “*Shanghai Children’s Sleep Project*”, donde el polimorfismo rs6548238 estuvo asociado con el IMC, el ICT y la grasa corporal (calculada mediante los pliegues del tríceps y subescapular) únicamente en los niños, lo que pone de relieve las posibles diferencias entre sexos en genes relacionados con la obesidad. Asimismo, cabe remarcar la alta frecuencia que presenta el alelo de riesgo “C”, tanto en las series aquí analizadas como en las bases de datos poblacionales (NCBI, 2024). Esto puede deberse, a que en el caso de fenotipos complejos como es la obesidad, cuya herencia no es mendeliana, un alelo que en el pasado ha podido ser neutral o incluso ventajoso, puede convertirse en uno de riesgo al verse modificadas las condiciones ambientales, como podría ser un entorno obesogénico (Kido et al., 2018).

Por lo que se refiere al polimorfismo rs7566605, vinculado al gen INSIG2, fue uno de los primeros en identificarse en los trabajos iniciales de GWAS asociado al exceso ponderal (Herbert et al., 2006). No obstante, esta asociación ha sido debatida por presentar resultados inconsistentes entre los distintos estudios de cohortes tanto infanto-juveniles como adultas (Lyon et al., 2007). En un metaanálisis realizado en 2009, sus autores no encontraron ninguna asociación de polimorfismo rs7566605 con IMC, salvo en individuos que presentaban obesidad extrema (Heid et al., 2009). Posteriormente, en un estudio en el que se analizó la influencia este polimorfismo en participantes con un rango de edad comprendido entre los cuatro y los 25 años, de origen europeo y afroamericano, tampoco encontraron ninguna asociación del polimorfismo rs7566605 con la obesidad ni en función del origen, ni de la edad, ni del sexo (Liu et al., 2011). Una posible explicación a estos efectos contradictorios podría estar en las interacciones de este SNP con otros factores, ya que se observó un aumento significativo de la obesidad para el genotipo “CC”

con la edad, o una posible interacción de este SNP con la variante rs2229616, asociada con el gen MC4R, involucrado en la regulación del apetito en función de la cantidad de adiposidad (Malzahn et al., 2014). También, se ha sugerido que puede ser otra variante (rs17047757) del gen INSIG2 la que esté implicada en la adiposidad y que el efecto observado de la anterior variante sea detectado por encontrarse en desequilibrio de ligamiento con esta otra, que además también se ha visto asociada con el sobrepeso (Kaulfers et al., 2015). En relación con los resultados obtenidos en esta tesis, este polimorfismo tampoco se ha visto asociado con variables relativas al exceso ponderal, pero sí se ha observado una mayor influencia con variables de adiposidad como con el pliegue suprailíaco y el PB en los varones argentinos. En la serie masculina española también se observaron incrementos en los promedios en presencia del alelo de riesgo en los pliegues adiposos o el %GC (también en este caso en las mujeres), pero no fueron considerados significativos. Sin embargo, la frecuencia del alelo de riesgo fue menor en la muestra argentina (0,28) en comparación con la española (0,34), entre los que casi un 10% más de sujetos portaron el alelo de riesgo, como puede comprobarse en la información contenida en los anexos.

En cuanto al rs11676272 (ADCY3), en un GWAS realizado en 5.809 participantes incluidos en el *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC) con una edad media de 9,9 años, utilizaron como medida antropométrica el IMC ajustado por la altura ($IMC [x] = peso/altura^x$), donde x es un factor calculado para cada grupo de edad por iteración en intervalos de 0,1. Los SNPs en ADCY3 se asociaron a un nivel de significancia de todo el genoma ($p = 6 \times 10^{-9}$). Sin embargo, arrojaron una asociación marginal con el IMC convencional (Stergiakouli et al., 2014). Posteriormente, este polimorfismo también fue identificado por Warrington et al. (2015), donde alcanzó una importante significancia a nivel de todo el genoma ($P_{Wald} < 1,13 \times 10^{-8}$) con el IMC,

y más recientemente estuvo asociado con el Z-IMC a la edad de diez años en participantes del Estudio Logitudinal de Santiago (Chile) (Justice et al., 2018). Al contrario de los trabajos mencionados, en la presente investigación, se observaron efectos destacables de este polimorfismo con los pliegues adiposos, los perímetros y otras variables derivadas de adiposidad en la serie argentina, así como con parámetros de adiposidad y de distribución de la grasa corporal entre las mujeres de la serie femenina española. Sin embargo, no se observaron tales efectos con el IMC, por lo que cabe resaltar que tener en cuenta variables de adiposidad puede contribuir a desvelar asociaciones genéticas con la obesidad. También cabe recalcar que la frecuencia para el alelo de riesgo de esta variante fue mayor en la serie española, y hubo diferencias significativas entre las muestras en cuanto a la prevalencia de homocigotos con alelo de riesgo. No obstante, la presencia del alelo de riesgo en la muestra argentina es considerable, por lo que sería interesante seguir teniendo en cuenta esta variante en próximas investigaciones. Además, tanto los trabajos de GWAS como los estudios de asociación con genes candidatos, han sugerido que los polimorfismos de ADCY3 están relacionados con la obesidad mediante el aumento del peso corporal y de la masa grasa en modelos animales, y por ello se ha convertido en uno de los objetivos a tener en cuenta para el desarrollo de fármacos contra el exceso ponderal (Wu et al., 2016). En este trabajo, además, reportamos una asociación también con la adiposidad en las mujeres tanto en población española como argentina.

La variante rs10938397 (GNPDA2) fue inicialmente identificada en GWAS realizados en adultos asociada al IMC, y un seguimiento posterior realizado en la cohorte de ALSPAC, conformada por población infantil, también mostró evidencia de esta asociación (Willer et al., 2009). Consecutivamente, este hallazgo, fue también corroborado en población infantil con ascendencia china, donde también se detectaron otros SNPs previamente identificados en adultos caucásicos (Wu et al., 2010).

Igualmente, se ha constatado la asociación de este polimorfismo con una mayor probabilidad de obesidad en otra muestra infantil de origen mexicano (Mejía-Benítez et al., 2013). Estos resultados ponen de relieve que los polimorfismos encontrados en adultos también pueden resultar útiles para desentrañar la genética de la obesidad en la población infantil, y también pueden estar presentes en muestras poblacionales diversas. Al margen de la vinculación de este SNP con el exceso ponderal, en un estudio de carácter longitudinal relacionado con la obesidad abdominal y el síndrome metabólico, en sujetos de la cohorte *The Hong Kong Cardiovascular Risk Factors Prevalence Study* (CRISPS), se demostró una asociación significativa de esta variante con la obesidad central persistente (Cheung et al., 2011). En la presente investigación, se observaron, en la serie femenina argentina, efectos notables en el aumento de la adiposidad de los pliegues adiposos subcutáneos, como consecuencia de la presencia del alelo “G”. Hasta donde sabemos, esta es la primera confirmación de asociación del polimorfismo rs10938397 (GNPDA2) con la obesidad en población argentina. Además, sobre este polimorfismo, también cabe recalcar que el comportamiento observado para este SNP entre las mujeres españolas fue contrario a lo expuesto anteriormente y, por tanto, podría estar actuando como protector del acúmulo de adiposidad, aunque se requieren más datos para contrastar estos resultados. Además, hay que destacar que la frecuencia del alelo de riesgo en ambas poblaciones fue prácticamente la misma.

Respecto al polimorfismo rs987237 (TFAP2B), fue detectado en un metaanálisis de estudios GWAS, que incluyó 38.580 individuos, elaborado con el objetivo de localizar variantes relacionadas con la distribución de la grasa corporal. Este polimorfismo alcanzó un valor de significancia de todo el genoma ($p = 4,5 \times 10^{-9}$) con la circunferencia de la cintura. Debido al dimorfismo sexual en la acumulación adiposa abdominal, los análisis también se realizaron en función del sexo, sin embargo, no encontraron señales

dependientes del mismo (Lindgren et al., 2009). No obstante, en el presente trabajo de investigación, sí se ha observado un incremento importante en distintas variables relacionadas con la adiposidad total como el %GC o mesobraquial (AGB), entre las niñas y adolescentes de la serie española en presencia del alelo de riesgo. También, se produjeron aumentos con parámetros indicadores de obesidad abdominal como el PUC y el PCAD, pero estuvieron fuera de los valores de significación considerados válidos. Quizá, un aumento del tamaño muestral podría arrojar valores más contundentes en este sentido. Por otra parte, se debe tener en cuenta que estos resultados han sido detectados en población infantil, a diferencia de lo observado en adultos por Lindgren et al. (2009), por lo que sería posible que el efecto de este alelo cambie con la edad. Otro aspecto importante, es la observación de un comportamiento contrario en el sexo masculino de la serie española, ya que los promedios de distintas variables antropométricas disminuyeron en presencia de al menos un alelo de riesgo. Estos resultados están en concordancia con la muestra de escolares portugueses, con edades entre los seis y los doce años analizada por Albuquerque et al. (2014), donde se observó una asociación con la obesidad para el alelo "A" de rs987237 (TFAP2B), es decir el alelo no considerado de riesgo, al igual que ocurre en la muestra española de varones en la presente investigación. Dado que, en el estudio con menores portugueses la muestra no fue estratificada por sexos, no se puede saber si esta tendencia se debe únicamente a los efectos de este SNP con el sexo masculino, el femenino o con ambos. Por añadidura, en la presente investigación, respecto a la serie masculina argentina, sí se produjeron importantes aumentos en presencia del alelo de riesgo, en todas las variables de adiposidad como los pliegues adiposos subcutáneos, el %GC, el AGB, el IAB y la endomorfia, pero no con las variables de distribución de grasa corporal. En relación con estos resultados, Nordquist et al. (2009) observaron que otra variante distinta de TFAP2B estuvo relacionada con el pliegue

subescapular en una muestra de adolescentes con edades alrededor de los quince años. Asimismo, se han revelado efectos que difieren según la edad para el rs987237 (TFAP2B) en jóvenes estadounidenses de origen europeo en el trabajo de Graff et al. (2016), quienes detectaron una asociación más fuerte con el IMC, entre aquellos individuos de más edad, siendo el intervalo estudiado de los once a los 21 años. Sin duda, a tenor de lo expuesto, los resultados obtenidos en esta tesis para este SNP (rs987237) presentan una elevada heterogeneidad en función del sexo y del origen poblacional, por lo que es necesario continuar indagando sobre los efectos fenotípicos de este polimorfismo sobre la obesidad. Para seguir en esta dirección, un paso importante sería poder aumentar el tamaño muestral tanto de la serie femenina como de la masculina en ambas muestras poblacionales. Asimismo, resulta interesante remarcar la importante disparidad en la frecuencia del alelo de riesgo entre ambas muestras, ya que en la serie argentina fue del 0,40, mientras que, en la española, representó el 0,16. Dada la elevada prevalencia de la variante de riesgo en la muestra argentina, este SNP merece especial consideración en investigaciones futuras.

En referencia al SNP rs10887741 (PAPSS2), como se describió en la metodología, De Moor et al. (2009) detectaron varios SNPs en este gen relacionado con la actividad física en humanos. Además, se ha observado que su expresión en los músculos y en el desarrollo esquelético inicial (Lin et al., 2017), y curiosamente también se le considera un gen candidato para la longevidad (Yerges-Armstrong et al., 2016). Sin embargo, en trabajos realizados con ratones con distinto nivel de actividad física no se detectó un cambio de expresión de este gen en el núcleo accumbens, región del cerebro posiblemente involucrada en la regulación de actividad física, por lo que su papel en la actividad física sigue siendo controvertido (Dawes et al., 2014). En esta investigación, se pudo analizar esta variante en relación con variable del fenotipo obeso, encontrándose efectos reseñables únicamente entre las series femeninas de ambas muestras poblacionales. La

presencia del alelo de riesgo favoreció el aumento de variables de adiposidad, como en tres de los pliegues adiposos subcutáneos, el PCAD, el sumatorio de los cuatro pliegues y el %GC en las mujeres argentinas. En las españolas, se observaron incrementos en el pliegue suprailíaco, el PMUS, el sumatorio de los pliegues, y la endomorfía. En ambos casos, se observó también un mayor IMC en presencia del alelo de riesgo. Por tanto, si se corroborase un papel de esta variante en la regulación del ejercicio, podría darse que el alelo de riesgo favoreciese el acúmulo de grasa mediante la inactividad física.

Centrándonos en los polimorfismos rs7132908 y rs7138803 coligados al gen FAIM2, la primera variante (rs7132908) fue identificada en un metaanálisis de GWAS con poblaciones de distintas ancestrías, africana, asiática, europea o estadounidense/hispana. Este trabajo aglutinó 30 estudios cuyo objetivo era dilucidar parte de la base genética de la obesidad infantil mediante el uso del IMC. Además de la variante mencionada, se identificaron otras relacionadas con genes como el MC4R y el SEC16B (Bradfield et al., 2019). Por otra parte, en un recientísimo trabajo donde se ha estudiado en profundidad esta variante, se ha puesto de manifiesto su posible papel regulador sobre el gen FAIM2 y con probabilidad sobre otros que intervendrían en el desarrollo o la supervivencia de neuronas anorexígenas, pudiendo provocar su disminución durante la infancia. Esto conllevaría un aumento del apetito y por tanto un mayor riesgo de obesidad (Littleton et al., 2024). Respecto a la otra variante analizada, rs7138803, se ha detectado un efecto desigual con el IMC durante la infancia y la edad adulta, reflejando una cierta desactivación sobre el exceso ponderal con el aumento de la edad, poniendo de relieve que los mecanismos genéticos subyacentes de la obesidad pueden ser distintos a lo largo de la vida (Mei et al., 2012). Aunque, contrariamente, el alelo de riesgo “A” de este SNP, también ha sido asociado con la obesidad en población adulta japonesa (Hotta et al., 2009), y con la grasa corporal total y el perímetro de la cintura en población gitana

española (Poveda et al., 2014). No obstante, en la presente investigación se han obtenido resultados contradictorios en relación con los estudios apenas citados. En este caso, tanto para la serie argentina como para la española, el alelo “A” de riesgo en ambas variantes ha estado asociado con una disminución de los promedios en algunas de las variables antropométricas analizadas. Especialmente, resulta destacable el efecto del rs7138803 sobre el pliegue suprailíaco en los varones españoles, siendo las demás asociaciones bastante más moderadas. Sin embargo, en la serie masculina argentina, los efectos son notables y están presentes en casi todos los indicadores de adiposidad y de la condición nutricional para las dos variantes de este gen, produciéndose disminuciones importantes de los promedios cuando los sujetos presentaban al menos un alelo de riesgo. Por el contrario, en la serie femenina para esta misma muestra la tendencia observada es la contraria, particularmente en algunas variables de adiposidad, aunque los efectos no fueron considerados significativos. Respecto a las frecuencias de los alelos considerados de riesgo para estos polimorfismos, ambas fueron mayores en la serie española respecto a la argentina.

En la presente investigación, el polimorfismo rs8036270 (GABRG3) estuvo asociado con prácticamente todas las variables antropométricas en la serie femenina española. Por ejemplo, se observaron importantes incrementos en los promedios de variables de adiposidad corporal relativa, como mesobraquial en las mujeres que presentaban el alelo de riesgo. Asimismo, se asoció con variables indicadoras de la distribución adiposa como el ICT y de la condición nutricional como el IMC. Como se comentó en la metodología este SNP ha sido asociado con la tolerancia al ejercicio (Flack et al., 2019) y también otras variantes asociadas al gen GABRG3 han sido relacionados con la duración del sueño (Hou et al., 2021). Sin embargo, parece no haber evidencia que asocie esta variante con el fenotipo obeso, por lo que resulta interesante continuar indagando sobre este

polimorfismo para comprobar si estos resultados se pueden validar en otras muestras poblacionales.

A lo largo de esta tesis ya se ha mencionado, tanto en la introducción como en la metodología distintos aspectos sobre las variantes intrónicas del gen FTO y su relevante asociación con la obesidad. Aunque desde su descubrimiento, la variante rs9939609, se ha correlacionado tanto con la obesidad adulta como infantil (Frayling et al., 2007), en una revisión sistemática publicada en 2021, se encontraron resultados dispares en cuanto a la población infanto-juvenil con el sobrepeso y la obesidad. Por ejemplo, cuatro estudios incluidos en la revisión tuvieron una asociación positiva con este SNP, otros tres no encontraron relación alguna, y en otro se detectó un efecto protector del alelo de riesgo. Además, se observó variación en las frecuencias alélicas en función del origen poblacional (Resende et al., 2021), lo que pone de manifiesto el interés de estudiar poblaciones con diversa ancestría. De hecho, la variación en las frecuencias de algunos alelos de riesgo entre poblaciones puede ser relevante, suponiendo diferencias en las prevalencias de algunas enfermedades o fenotipos complejos (Myles et al., 2008). Volviendo al polimorfismo rs9939609, este SNP sería uno de los más estudiados en relación con la grasa corporal, cuyo exceso es la causante principal de la obesidad. En el primer metaanálisis sobre rs9939609 y adiposidad, se identificó que los sujetos homocigotos para el alelo de riesgo presentaron significativamente una mayor proporción de grasa corporal (Gholamalizadeh et al., 2020). Siguiendo este argumento, en los resultados mostrados en el presente trabajo, se observaron efectos considerables de este SNP con variables de adiposidad en los varones de la serie española como con el pliegue suprailíaco, aunque la mayor parte se identificaron entre las mujeres, que tuvieron asociaciones significativas también con el sumatorio de los pliegues o el PCAD. Sin embargo, en la serie argentina, el polimorfismo rs9939609 sólo estuvo vinculado con la

serie masculina mediante el pliegue subescapular y no se observó ningún efecto en la serie femenina. Cabe reseñar, las diferencias en las frecuencias de los alelos de riesgo para las distintas variantes (FTO) entre ambas muestras, ya que en la serie española oscilaron entre 0,42 y 0,43, mientras que en la argentina fue prácticamente la mitad (0,24-0,25). Resulta complicado hacer comparaciones con otros estudios realizados en población argentina ya que son escasos los trabajos sobre genética de la obesidad publicados. En un trabajo reciente realizado con adultos de Puerto Madryn, (Chubut, Argentina) se analizó la relación entre dos polimorfismos (rs9939609 y rs11075997, FTO), con variables socioambientales y antropométricas (IMC e ICT). Sólo se observaron asociaciones significativas con el segundo marcador estudiado (rs11075997). Sin embargo, como destacan los autores, los resultados sugieren la necesidad de analizar estos y otros marcadores genéticos de la obesidad en mayor profundidad en población argentina (Ruderman et al., 2024). También cabe señalar, que, en el mencionado estudio, la frecuencia del alelo de riesgo “A” de rs9939609 fue 0,34, mientras que en la serie argentina analizada en la presente investigación fue casi diez puntos menor (0,25). Más semejante fue la frecuencia reportada en otro trabajo, elaborado a partir de una muestra de adultos residentes en La Plata, Argentina (frecuencia del alelo de riesgo: 0,27). Los autores analizaron la relación de esta variante (rs9939609) con la ingesta de nutrientes y el tipo de alimentos. En líneas generales, observaron que los portadores del alelo de riesgo consumían más ácido grasos saturados, monoinsaturados, así como una ingesta mayor de grasa total respecto a no los individuos no portadores. También el IMC fue mayor entre los sujetos con el alelo de riesgo (Olmedo et al., 2024). Asimismo, en esta tesis, se ha trabajado con otras variantes de este mismo gen (FTO). Para una de ellas, el rs1421085, sólo se observaron efectos en la serie masculina de la muestra argentina sobre los pliegues

adiposos, el %GC y la endomorfia. Por tanto, en este trabajo se aporta esta nueva asociación en población infantil argentina.

La relación entre el gen FTO y la ingesta dietética ha sido investigado en distintas ocasiones, relacionándolo con un mayor consumo energético y de grasas (Speakman et al., 2008; Timpson et al., 2008; Ranzenhofer et al., 2019). Concretamente, la variante rs1558902 conferiría un riesgo en el comportamiento alimentario relacionado con los atracones, independientemente del IMC en población adolescente (Micali et al., 2015). Evidentemente estas conductas pueden influir en la composición corporal. En relación con la última variante mencionada (rs1558902), podemos señalar que en la serie española estuvo asociada a variables de adiposidad tanto en serie femenina como en la masculina y en la muestra argentina, únicamente con los varones. Resultados similares se obtuvieron para el rs17817449, polimorfismo asociado con la obesidad en la literatura científica, en distintas poblaciones tanto en adultos como en menores (Albuquerque et al., 2018; Barseem et al., 2019;) así como con la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipemia (Zhang et al., 2023). Por último, no se puede dejar de mencionar que, sobre las cuatro variantes analizadas para el gen FTO, ninguna de ellas estuvo relacionada con el IMC, destacando la importancia de tener en cuenta otras variables identificativas de la adiposidad en los estudios de asociación genética mediante el enfoque de genes candidatos.

El SNP rs6567160, está asociado al gen que codifica para el receptor 4 de la melanocortina (MC4R), que se expresa fundamentalmente en el hipotálamo e interviene en la homeostasis energética mediante la conducta alimentaria y la saciedad, aunque se ha reportado evidencia dispar al respecto (Valete et al., 2012). Son distintas las variantes de este gen sobre las que se ha analizado su relación con la obesidad. En un estudio llevado a cabo hace pocos años, con participantes de la cohorte “*The electronic MEDical Records and GENomics*” (Namjou et al., 2013) compuesta por individuos con

ascendencias diversas, los autores quisieron analizar en profundidad el MC4R, y revelaron 125 variantes, de las cuales 30 no habían sido todavía reportadas y eran potencialmente dañinas. Entre las variantes detectadas, la que tuvo el efecto más potente, tanto en europeos como en todas las ascendencias en conjunto, en población tanto adulta como pediátrica fue el polimorfismo rs6567160 ($p = 5,36 \times 10^{-25}$), el mismo analizado en la presente investigación. Aquí se observó, en las series femeninas, un aumento evidente de todos los promedios con todos los pliegues adiposos subcutáneos, y también con la adiposidad relativa corporal y mesobraquial, en presencia del alelo de riesgo. Igualmente, esta variante estuvo asociada con distintas variables relativas a la adiposidad, así como con la condición nutricional expresada mediante el IMC en la serie masculina argentina. Además, es importante mencionar que la frecuencia de este alelo fue el doble en la muestra española (0,22) respecto a la argentina (0,11), además de ser una de las frecuencias más bajas reportadas para esta serie poblacional. Por tanto, esta variante debería ser tenida en cuenta en análisis sucesivos. Hasta nuestro conocimiento, esta es la primera vez que se observa la relación de este importante polimorfismo en población argentina.

Los resultados obtenidos respecto al polimorfismo rs757318 (CRT1) difieren según el sexo, ya que se encontraron efectos considerables en distintas variables, especialmente de adiposidad corporal total y mesobraquial tanto en la serie masculina argentina como en la española. En esta última población también se observaron efectos sobre el IMC y el IMT, aunque más moderados. No se observó ninguna asociación considerada significativa en ninguna de las dos series femeninas, lo que podría ser indicador de un posible efecto diferencial de este polimorfismo en función del sexo, ya que además la frecuencia del alelo de riesgo en ambas poblaciones es sustancialmente elevada, siendo algo mayor en la serie española (0,54) respecto a la argentina (0,41). Igualmente, resulta

llamativo que estas frecuencias se asemejan a las reportadas por los *clusters* que engloban a españoles y argentinos en el NCBI (2024) pero en sentido inverso, es decir para el “*cluster Latin American 2*” la frecuencia reflejada es 0,59 y para el “*cluster European*” es de 0,47. Por otro lado, sobre este gen perteneciente a la familia de coactivadores transcripcionales CREB, se sabe que está involucrado, entre otras funciones esenciales, en la homeostasis energética. Los resultados aquí expuestos se ven en parte respaldados por observaciones previas en ratones macho con deficiencia de CRT1 en los que se observaron alteraciones sexo dependientes en el equilibrio energético. Los fenotipos de estos ratones macho mostraron en un breve periodo de tiempo hiperfagia, y por tanto obesidad incluso siguiendo la dieta habitual, mientras que las hembras no presentaron una alteración del comportamiento alimentario. El exceso de la ingesta por parte de los ratones macho estuvo, además, acompañado de la alteración en la expresión de distintos genes orexigénicos y anorexigénicos en el núcleo arqueado del hipotálamo, lo que implica el papel central de este gen en la conducta alimentaria (Rossetti et al., 2017). Asimismo, el fenotipo en el que está eliminado este gen en ratones provoca un deterioro metabólico en el hipocampo que se ha relacionado con un comportamiento similar a la depresión (Cherix et al., 2022). En una reciente publicación en la que se hace una exhaustiva revisión sobre este gen, se ha puesto de manifiesto la cada vez mayor evidencia sobre el papel que desempeña CRT1 cuando está desregulado en la neurobiología de la depresión y la obesidad asociada, como consecuencia de la alteración homeostática en la que está involucrado (Rossetti et al., 2022). Por otra parte, en una cohorte de sorbios (Alemania), observaron que la variación genética de trece SNPs asociados a CRT1 influían en la conducta alimentaria. Aplicando un cuestionario de alimentación detectaron que afectaba a dimensiones tales como la desinhibición y el hambre (Rohde et al., 2019). De todos los SNPs que analizaron, diez de ellos se

encontraban el desequilibrio de ligamiento alto con rs757318, polimorfismo que como se ha comentado en la metodología, mostró una fuerte asociación con la adiposidad corporal en el GWAS publicado por Lu et al. (2016).

Como ya ha sido descrito previamente en los resultados, para cada una de las muestras poblacionales se elaboraron distintas puntuaciones de riesgo genético para evaluar las asociaciones con las variables antropométricas de los SNPs en conjunto. Por un lado, la PRGT estuvo conformada por todos los SNPs en equilibrio H-W para cada una de las series, y la otra puntuación fue elaborada con aquellos SNPs que específicamente se tuvieron una mayor asociación con las distintas variables antropométricas en los menores de cada muestra poblacional. En la serie argentina, la PRGA no fue mucho más discriminativa que la PRGT y los resultados obtenidos fueron más heterogéneos. Sí que se observaron mayores y significativos incrementos en la comparación de los promedios de las variables antropométricas según la categoría genética de los sujetos, y la valoración del efecto aditivo de cada alelo sobre las variables antropométricas fue más informativo utilizando la PRGA respecto a la total, tanto en el sexo masculino como en el femenino. No obstante, ninguna de las puntuaciones genéticas fue predictora para el exceso de adiposidad y/o exceso de peso en la serie femenina y masculina, lo que evidencia el efecto moderado o bajo de este conjunto de SNPs en esta muestra infanto-juvenil argentina. Debemos considerar que aplicar el P50 a una puntuación genética no debería utilizarse como criterio diagnóstico de alta predisposición genético a la obesidad si no como un indicador de cierto riesgo para el desarrollo de esta condición. Además, la distinción entre las categorías de la PRGA establecidas en la presente investigación resultan informativas de la asociación de un conjunto de polimorfismos con variables antropométricas que definen el exceso de adiposidad, término que define la obesidad con mayor precisión que el simple exceso de peso para la estatura. Por otra parte, cabe señalar

que, para la serie española, la puntuación específica fue más informativa que la elaborada con todos los SNPs, observándose un efecto evidente sobre las mujeres. Las comparaciones de las medias entre las categorías de riesgo genético fueron significativamente más elevadas en aquellas mujeres con mayor puntuación PRGE, y estos incrementos también fueron más elevados que en la puntuación elaborada con todos los SNPs. Por el contrario, y de manera destacable esta tendencia no se aprecia entre los varones, entre los que para muchas variables los promedios prácticamente no se alteran entre las categorías genéticas. Además, la valoración del efecto aditivo de cada alelo de la puntuación específica fue ligeramente superiores con la PRGE (a excepción del ICT) que, con la PRGT, de nuevo únicamente en la serie femenina. Por último, la categoría de mayor riesgo para la PRGE fue una condición predictora para presentar exceso de adiposidad o de peso, sólo en las mujeres. Por tanto, esta puntuación desvela efectos importantes sobre el fenotipo obeso en el sexo femenino de la serie española. Además, la utilización de la PRGE supone analizar diecisiete SNPs menos que con la primera puntuación genética. Contrastar estos resultados con otras investigaciones previas presenta una serie de limitaciones, ya que es difícil que el conjunto de SNPs utilizados para construir las puntuaciones sea el mismo o al menos semejante. No obstante, merece la pena referir un importante trabajo realizado en población infantil y adolescente europea denominado “*Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence*” (HELENA), donde se elaboraron dos puntuaciones de riesgo genético (una ponderada y otra no ponderada) a partir de 21 SNPs. Estas puntuaciones tuvieron una capacidad moderada de predicción del exceso ponderal, obteniéndose un área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) entre 0,7198 y 0,7336 (Seral-Cortes et al., 2021). Por otro lado, en otro estudio realizado en población infanto-juvenil del sur de Brasil, utilizaron seis SNPs para construcción de una puntuación de riesgo genética (dos de ellos

también empleados en esta tesis: rs9939609 y rs6548238), con la que se observó un riesgo mayor de 3.38 veces (I.C: 1,25-9,17; $p = 0,017$) de presentar obesidad medida mediante el IMC (Todendi et al., 2018), resultado similar al obtenido en la presente investigación para las mujeres de la serie española (3,03). El riesgo de presentar obesidad abdominal a partir de la puntuación elaborada por Todendi et al. (2018) fue de 4,99 de presentar obesidad abdominal por encima del percentil 80 (I.C:1,82-13,70; $p=0,002$). Sin embargo, en la presente investigación, para las mujeres españolas fue de 8,33, el percentil fue más restrictivo, aunque el intervalo de confianza para esta variable fue muy elevado. Por otro lado, en un reciente estudio llevado a cabo en la cohorte pediátrica y adolescente “*Pan-European IDEFICS/I.Family*” (con menores de Bélgica, Chipre, Estonia, Alemania, Hungría, Italia, España y Suecia) observaron asociaciones significativas entre el riesgo poligénico con un elevado IMC y la circunferencia de la cadera, con factores sociodemográficos y del estilo de vida. En este sentido, se manifestó una mayor predisposición genética a la obesidad en la población infanto-juvenil del sur de Europa. También, la expresión del riesgo genético de los menores estuvo inversamente relacionada con el nivel educativo de los padres o del tiempo frente a las pantallas (Hüls et al., 2021). Por tanto, las desventajas socioeconómicas pueden acentuar la expresión fenotípica del riesgo poligénico a la obesidad, haciendo crucial las intervenciones que mitiguen las vulnerabilidades ambientales (Kerr et al., 2023).

De lo mencionado anteriormente respecto a las puntuaciones específicas se derivan una serie de reflexiones. En primer lugar, la importancia que tiene analizar cada uno de los SNPs por separado, y observar cómo se asocian con las variables antropométricas estudiadas de manera independiente, observando el efecto que pueda tener el alelo considerado de riesgo sobre los distintos rasgos fenotípicos de interés. En segundo lugar, resulta interesante considerar la especificidad detectada en función del origen poblacional

de la muestra. La construcción de la puntuación genética respecto a la muestra argentina tiene una limitación importante, ya que la falta de GWAS llevados a cabo en poblaciones latinoamericanas, en los que se incluya población argentina, ha hecho imposible incorporar en el genotipado posibles variantes aún no detectadas, pero quizá, determinantes en esta población. Por tanto, los SNPs escogidos, tal y como se explica en la metodología, son fundamentalmente de ascendencia europea. Esta falta de diversidad poblacional, en los estudios de asociación genética con patologías o fenotipos complejos, conlleva sesgos informativos y una importante limitación respecto a la utilidad de las puntuaciones de riesgo en otras poblaciones no europeas que ha sido ampliamente evidenciada en la literatura científica (Popejoy y Fullerton, 2016; Petrovski y Goldstein, 2016; Lewis y Vassos, 2020). Asimismo, este sesgo aumentaría en concordancia con la divergencia respecto a las poblaciones europeas, que se refleja en las diferencias en el desequilibrio de ligamiento, el cual se debe modelar de manera correcta entre distintas variantes, teniendo en cuenta los efectos que tienen los marcadores que están vinculados (Vilhjálmsón et al., 2015) y con las distintas frecuencias alélicas entre las poblaciones (Cavazos y Witte, 2021). En este sentido se observaron importantes diferencias en las frecuencias del alelo de riesgo entre las poblaciones analizadas, como se ha ido comentando a lo largo de la discusión, aspecto importante que se ha de tener en cuenta al elaborar puntuaciones de riesgo. En cuanto a la especificidad observada para cada muestra poblacional, cabe destacar que, de los polimorfismos incluidos en cada una de las puntuaciones específicas, siete de ellos fueron comunes rs7566605 (INSIG2), rs11676272 (ADCY3), rs987237 (TFAP2B), rs10887741 (PAPSS2), rs17817449 (FTO), rs6567160 (MC4R) y rs757318 (CRTC1). Por otro lado, la PRGA (Argentina), estuvo conformada por seis SNPs que no formaron parte de la PRGE (España), los cuales fueron: rs1137101 (LEPR), rs543874 (SEC16B), rs6548238 (TMEM18), rs10938397

(GNPDA2), rs944990 (FAM120AOS) y el rs1421085 del gen FTO. Por el contrario, la serie española incluyó de manera exclusiva los siguientes seis SNPs en su PRGE: rs12429545 (OLFM4), rs8036270 (GABRG3), rs1558902, rs9939609 (FTO), rs3751723 (IRX3) y rs3761445 (PLA2G6).

Por último, y desde un punto de vista técnico y económico, resulta más rentable trabajar con un menor número de SNPs si estos pudieran proporcionar la misma información o información relevante. Aunque, evidentemente esta última premisa hay que tomarla con cautela, ya que los tamaños muestrales son reducidos y su ampliación podría proporcionar asociaciones no detectadas en estos resultados. De hecho, como se ha ido comentado anteriormente, se observan tendencias claras con algunos SNPs, pero sus asociaciones con las variables antropométricas no han alcanzado el umbral necesario para ser consideradas válidas. De hecho, se ha observado que añadir SNPs que no están asociados con un valor de p no considerado significativo, puede dar como resultado un puntaje que sí lo sea debido a la suma de los efectos de todos los SNPs (Agerbo et al., 2015), y por tanto cada vez se construyen puntuaciones de riesgo más extensas (Hüls et al., 2021). Asimismo, las puntuaciones de riesgo genético siguen en proceso de evaluación por parte de la comunidad científica, y para la predicción de algunos fenotipos complejos, la información que permiten evaluar es aún limitada por su simplicidad y por tanto su utilidad es en algunos casos cuestionada (Torkamani et al., 2018). Otro aspecto para considerar es si aportan información adicional capaz de aumentar el poder predictivo de los factores de riesgo ya conocidos para un determinado fenotipo de riesgo, aunque en algunos casos si se ha observado su utilidad en la predicción en el riesgo de determinadas enfermedades. Esto se debe a que cada vez son herramientas cuya precisión va aumentando lo que puede ser de gran ayuda en algunas áreas de la práctica clínica (Khera

et al., 2018; Lambert et al., 2019), como por ejemplo en la predicción del cáncer de mama (Mavaddat et al., 2019).

En cualquier caso, la intención de la presente investigación no fue la de elaborar puntuaciones de riesgo genético para predecir el riesgo de obesidad desde el punto de vista clínico, puesto que para hacer esto es necesario validar la PRG en una muestra independiente (Collister et al., 2022), sino la de determinar las posibles diferencias sexuales para los SNPs asociados con la caracterización antropométrica y la composición corporal, tanto individualmente como en conjunto. También, en la presente investigación se ha podido evaluar si mayores puntuaciones de riesgo genético estuvieron asociadas con factores como el exceso de adiposidad. A este respecto, en todos los análisis realizados con las puntuaciones de riesgo genético, lo más llamativo que se detectó, fue la clara asociación entre los grupos de riesgo de genético y el sexo. En la muestra española se observaron incrementos considerables en variables tanto de adiposidad como de diagnóstico de la condición nutricional en las categorías de mayor puntuación de riesgo genético, pero únicamente en el sexo femenino. Sin embargo, estas observaciones fueron más moderadas en la serie argentina. Para poder explicar estas diferencias es necesario desentrañar la arquitectura genética de las diferencias sexuales dentro y entre los fenotipos (Traglia et al., 2022), como puede ser las diferencias genéticas que definen la cantidad y distribución de la grasa. De hecho, se sabe que prácticamente todos los fenotipos complejos exhiben alguna diferencia sexual, por ejemplo, en los fenotipos patológicos estas diferencias pueden estar relacionadas con la prevalencia o la gravedad de una enfermedad, sin embargo, los mecanismos genéticos que determinan estos factores se están comenzando a explorar en los últimos años, gracias también al desarrollo de las técnicas genómicas (Khramtsova et al., 2018). Poniendo en contexto la magnitud de las diferencias sexuales en los factores genéticos, en un interesante estudio en el que se

incluyeron a 2.335.920 pares de gemelos (dicigóticos y monocigóticos), para evaluar si las influencias genéticas y ambientales eran iguales entre sexos. Se analizaron un total de 2.608 rasgos humanos categorizados en 50 tipos, observándose sólo el 3% de diferencias sexuales para todas las categorías. Ahora bien, aunque para la mayoría de las características, la influencia genética no fue específica del sexo, las categorías donde se sí se encontraron efectos en función del sexo fueron algunas como: “los trastornos de la pubertad”, “la altura, las funciones del mantenimiento del peso, los trastornos alimentarios o la comida” (ingesta de alimentos), entre otros rasgos (Stringer et al., 2017), que como se deduce están muy asociados con la adiposidad.

Siguiendo con las diferencias sexuales, uno de los primeros GWAS (Randall et al., 2013) que analizó el dimorfismo sexual para distintas variables antropométricas, como la estatura, el peso, el IMC, las circunferencias de la cintura y de la cadera y el ICC, encontró siete loci asociados. De ellos, cuatro ya habían sido identificados y se encontraban cerca de los siguientes genes: GRB14/COBLL1 (un polimorfismo cercano a este gen también ha sido incluido en esta investigación, aunque no ha revelado efectos importantes), LYPLAL1/SLC30A10, VEGFA y ADAMTS9. Otros tres fueron nuevos hallazgos, y estaban cercanos a los genes: MAP3K1, HSD17B4, PPARG. Para todos ellos, se observaron diferencias sexuales en el perímetro de cintura (Randall et al., 2013), una variable importante para la distribución de la grasa. Sin embargo, en dicho estudio, no se tuvo en consideración ninguna variable de adiposidad corporal, variables poco tenidas en cuenta en la historia de los estudios de asociación genética de la obesidad y que podrían arrojar más luz sobre los mecanismos genéticos subyacentes, tanto en mujeres como en varones. También, en un metaanálisis que evaluó 32 estudios GWAS para el ICC, se identificaron trece nuevos polimorfismos con un efecto más fuerte en las mujeres, que se encontraban en o próximos a los siguientes genes: RSPO3, VEGFA, TBX15-WARS2,

NFE2L3, GRB14, DNM3-PIGC, ITPR2 - SSPN, LY86, HOXC13, ADAMTS9, ZNRF3-KREMEN1, NISCH-STAB1 y CPEB4 (Heid et al., 2010). Posteriormente, en otro GWAS se analizaron unos 320.000 individuos con el objetivo de identificar loci dependientes del sexo y/o la edad en relación con el tamaño y la forma corporal, utilizando únicamente como variables antropométricas el IMC y el ICC ajustado para el IMC como medida de forma corporal. No se halló ninguna relación en función del sexo, lo que puede deberse a que las variables antropométricas escogidas eran poco informativas sobre las diferencias existentes en la adiposidad entre hombres y mujeres. En el análisis se encontraron quince variantes que influían en el IMC en función de la edad, especialmente entre los adultos más jóvenes. Todas las variantes se asociaron con mayor riesgo de obesidad infantil, lo que también pudo deberse a una menor exposición a los factores ambientales de entornos obesogénicos respecto a los adultos, aunque también observaron otros loci más fuertemente asociados con estos últimos (Winkler et al., 2015). Volviendo al argumento sobre la importancia de las variables utilizadas para detectar diferencias sexuales en la adiposidad, en 2019, en un pormenorizado estudio con participantes del Biobanco del Reino Unido (Rask-Andersen et al., 2019), se realizaron distintos GWAS estratificados por sexo, sobre la proporción de la grasa corporal distribuida en los brazos, el tronco y las piernas, evaluada a partir de impedancia bioeléctrica segmentaria. En este trabajo se identificaron 98 variantes relacionadas con la distribución de la grasa corporal, de las cuáles 29 de ellas no habían sido previamente relacionadas con ninguna otra variable antropométrica. Además, se detectaron, como se esperaba, diferencias sexuales, ya que 37 variantes, especialmente vinculadas a la distribución de adiposa en las piernas y el tronco, tuvieron efectos más fuertes en las mujeres que en los varones (Rask-Andersen et al., 2019). También cabe mencionar, que el acúmulo adiposo *per se*, no tiene por qué significar un aumento en la probabilidad de un riesgo asociado. De hecho, la acumulación

de grasa periférica también se ha detectado como un factor de protección cardiometabólica (Geer y Shen, 2009; Yaghootkar et al., 2016). Asimismo, algunas variantes que favorecen el acúmulo adiposo periférico han sido identificadas como cardioprotectoras al estar a su vez asociadas con la reducción del riesgo en distintos parámetros metabólicos (Lu et al., 2016; Loos y Kilpeläinen, 2018b). Sin embargo, estos resultados deben tomarse con cautela, ya que se necesita más evidencia que los respalden. Entre estas variantes estarían algunos de los SNPs que se han incluido en el presente estudio: rs6738627, rs3761445 y rs6857. Respecto a la primera variante, no se encontró ninguna asociación que pudiera considerarse relevante para ninguna de las dos muestras poblacionales. Para la segunda (rs3761445), se observaron aumentos en los promedios en presencia del alelo de riesgo, en variables relativas a la adiposidad como el pliegue suprailíaco y el componente endomórfico del somatotipo, en un parámetro de distribución de la grasa corporal (ICT) y sobre la condición nutricional con el IMT, en la serie femenina española. Respecto a la tercera variante, como se comentó en la metodología, fue excluida de los análisis después del cálculo de las frecuencias genotípicas, por su escasa frecuencia de homocigotos sin alelo de riesgo en ambas muestras poblacionales. De cualquier modo, en los resultados aquí presentados, los alelos de riesgo para estos SNPs se mantuvieron como aparecen en la literatura científica, puesto que lo expuesto anteriormente por Loos y Kilpeläinen (2018b) no es concluyente y sólo ha sido evaluado con indicadores cardiometabólicos en adultos, y por tanto no podemos extrapolarlo a estas muestras. Además, tampoco en este estudio se recogieron datos sobre variables fisiometabólicas para analizar estas asociaciones en profundidad. Por el contrario, si parece interesante explorar esta vía en el futuro con el objetivo de desentrañar si los comportamientos de estas variantes son similares en población infantil y si difieren según el sexo.

En definitiva, como se acaba de exponer, el dimorfismo sexual en la adiposidad pone de relieve la importancia de realizar GWAS o estudios de asociación con genes candidatos, estratificados por sexos, que ayuden a comprender mejor la arquitectura genética de la obesidad (Link & Reue, 2017). Además, de los trabajos mencionados podemos encontrar otros en la literatura científica (Shungin et al., 2015; Pulit et al., 2018), sin embargo, hay varias consideraciones que debemos tener en cuenta. Los estudios estratificados por sexos, en aspectos donde su análisis está justificado, son considerablemente menos abundantes respecto a aquellos que tratan los datos en conjunto. En segundo lugar, sería interesante ampliar la variedad de variables antropométricas y utilizar indicadores más específicos de adiposidad, incluso teniendo que utilizar tamaños muestrales menores (Herrera y Lindgren, 2010). Por último, al menos hasta la actualidad, hay una falta evidente de estudios separados por sexos en población infanto-juvenil, etapa en la que se producen importantísimos cambios en la composición corporal, tanto el sexo femenino como en el masculino (Mihalopoulos et al., 2010; Norris et al., 2022).

Para finalizar es conveniente señalar que el presente estudio ha tenido una serie de limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio transversal y por tanto no se puede establecer causalidad entre las variables analizadas. En segundo término, el tamaño muestral tanto de la serie argentina como de la española no ha permitido hacer un análisis fragmentado por edades que permite evaluar con detalle la variabilidad en la expresión del fenotipo obeso a lo largo del crecimiento. Por otra parte, es posible que algunos de los polimorfismos estudiados se encuentren en desequilibrio de ligamiento lo que podría sobredimensionar en cierta medida la asociación de las puntuaciones de riesgo con la antropometría. Sin embargo, este efecto comienza a tener una mayor relevancia en puntuaciones elaboradas a partir de un elevado número de marcadores.

CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES

Los resultados de la presente tesis evalúan la asociación entre una serie de polimorfismos de un solo nucleótido con indicadores antropométricos discriminantes de la composición corporal, en población argentina y española, en edad pediátrica y adolescente. Una aportación relevante es el análisis de distintos marcadores genéticos relacionados con la obesidad que no habían sido previamente descritos en la población argentina.

Otra cuestión reseñable es haber analizado el efecto de cada SNP con el fenotipo obeso individualmente y no sólo en conjunto como una puntuación de riesgo. Además, se han incorporado numerosas variables antropométricas informativas de la cantidad y distribución de la grasa corporal, junto a indicadores clásicos del tamaño y forma corporal, como el IMC. Por otra parte, se ha analizado población infantil y adolescente que está infrarrepresentada en los estudios de asociación genética. Asimismo, otra contribución a destacar es haber evaluado las diferencias sexuales en la expresión fenotípica del riesgo genético para la obesidad común.

Respondiendo a los objetivos planteados se enumeran las siguientes conclusiones:

1. El fenotipo obeso se ha manifestado antropométricamente de forma diferencial en el sexo femenino y masculino. El dimorfismo sexual aparece más precozmente en la serie española, ya que únicamente dos perímetros (PCAD y PCU) son mayores en los niños argentinos entre los seis y los diez años. Por el contrario, en la serie española a estas edades se acusan ya diferencias significativas en el valor de los pliegues adiposos subcutáneos de mayor grosor en la serie femenina. Por lo que respecta a las variables derivadas del componente adiposo, tan solo el IAB es superior en las niñas argentinas respecto a sus pares varones. Sin embargo, en la serie española el dimorfismo sexual se revela más acusadamente en parámetros informativos de la composición corporal, siendo superiores el PUC, el ICC, el ICM y la mesomorfia en los varones y el sumatorio de los pliegues, el ATB, el

AGB, y la endomorfia en las mujeres. En ambas poblaciones, como era de esperar, en el grupo de mayor edad (≥ 11 años), todas las variables indicativas de adiposidad total o relativa fueron superiores en el sexo femenino.

2. Tras clasificar el estado nutricional de las muestras con referencias específicas para cada sexo y edad se concluye que la prevalencia de obesidad evaluada por todos los indicadores resultó mayor en la muestra argentina, particularmente en las mujeres. En la serie argentina, se encontraron diferencias sexuales para el %GC por encima del P97 que resultó mayor en los varones (58,2%) que en las mujeres (37,0%). Por el contrario, la obesidad abdominal diagnosticada por el ICT fue diez puntos superiores en las niñas que en los niños (48,6% vs 38%). Analizando la serie española se encontraron diferencias sexuales para el %GC ($>P97$) que fue del 37,5% en los varones y del 18,6% en las mujeres y lo mismo para la obesidad identificada por el IMC (varones: 9,38% vs mujeres: 3,45%). En cuanto a la obesidad abdominal también fue superior en la serie masculina (29,2%) que en la femenina (20,3%).
3. Se han descrito las frecuencias genotípicas y del alelo de riesgo para cada una de las variantes estudiadas en ambas muestras poblacionales. En relación con las frecuencias genotípicas se han encontrado diferencias significativas en veinte de los 34 SNPs analizados. Respecto a estas veinte la frecuencia del alelo de riesgo fue superior en la serie española para todos los polimorfismos a excepción de cinco SNPs que resultaron más prevalentes en la serie argentina: rs987237 (TFAP2B) rs12429545 (OLFM4), rs4788099 (TUFM), rs8092503 (RAB27B), rs6857 (NECTIN2).

4. Se encontraron diferencias poblacionales y sexuales en las asociaciones de las distintas variantes analizadas con la antropometría. Ninguno de los polimorfismos considerados mostró asociaciones relevantes con la adiposidad conjuntamente en las dos muestras poblacionales y en ambos sexos. En la muestra argentina los SNPs que mostraron efectos importantes sobre el aumento de la adiposidad en los dos sexos fueron el rs6567160 (MC4R) y el rs511676272 (ADCY3). Del mismo modo en la serie española, se encontraron asociados cuatro polimorfismos a los dos sexos, tres vinculados al gen FTO (rs1558902, rs17817449 y rs9939609) y el rs987237 (TFAP2B). Igualmente, ciertos SNPs se han visto asociados a variables antropométricas de adiposidad a un sexo concreto con independencia del origen poblacional. Así se ha encontrado una variante exclusivamente asociada al sexo femenino que fue el rs10887741 (PAPSS2). Por otra parte, de manera específica se vincularon tres SNPs en el sexo masculino. El rs757318 (CRT1) lo hizo incrementando la adiposidad en presencia del alelo de riesgo y curiosamente, los polimorfismos relacionados con el gen FAIM2 (rs7132908; rs7138803) se comportaron en sentido contrario, disminuyendo los niveles de grasa corporal, contradiciendo lo comúnmente reportado en la literatura científica.

5. En ninguna de las muestras poblacionales se encontraron diferencias sexuales significativas para los promedios de las puntuaciones de riesgo genético. De acuerdo con las diferencias poblacionales mencionadas en los dos puntos anteriores se elaboraron puntuaciones de riesgo genético específicas para la muestra argentina y española, que estuvieron conformadas por 13 SNPs, de los cuales sólo siete fueron comunes: rs7566605 (INSIG2), rs11676272 (ADCY3), rs987237 (TFAP2B), rs10887741 (PAPSS2), rs17817449 (FTO), rs6567160

(MC4R) y rs757318 (CRT1). Asimismo, cabe remarcar que las puntuaciones de riesgo específicas fueron más reveladoras de las diferencias antropométricas en comparación con las puntuaciones en las que se incorporaron la totalidad de los SNPs que se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg en cada muestra.

6. Analizando las puntuaciones específicas, sorprendentemente no se encontraron diferencias en los promedios de ninguna dimensión antropométrica entre grupos de riesgo genético en el sexo masculino de ambas poblaciones. Por el contrario, en la serie femenina española se observaron diferencias significativas para la totalidad de las variables antropométricas analizadas, así como en seis de los once parámetros en la serie femenina argentina, principalmente vinculados con la adiposidad (pliegues del tríceps y suprailíaco, sumatorio de pliegues, porcentaje de grasa corporal y perímetro y área grasa del brazo). En términos generales la proporción de sujetos en la categoría superior de la puntuación de riesgo genético específica fue mayor entre los que presentaban exceso ponderal o de grasa. Especialmente llamativo resultó esta tendencia en las mujeres españolas mientras que los varones de la misma población fueron una excepción.

7. En la población española, se comprobó que por cada alelo de riesgo añadido a la puntuación genética específica un efecto aditivo en todas las variables antropométricas analizadas en la serie femenina, no encontrando ninguna asociación en los varones. Sin embargo, la muestra argentina, no se reconoce un efecto sexual tan evidente, constatando asociaciones con distintos parámetros antropométricos en ambos sexos, siendo el sumatorio de los pliegues y el porcentaje de grasa corporal común en mujeres y varones. Respecto a la capacidad predictiva de las puntuaciones de riesgo específicas para el fenotipo obeso,

también se observaron diferencias poblacionales y sexuales. Así, en la muestra española no se hallaron asociaciones en el sexo masculino, pero sí en prácticamente la totalidad de las variables en el femenino. Concretamente, destaca que la probabilidad de tener un grosor elevado en los pliegues adiposos subcutáneos osciló entre el 3,7 y el 5,2. Así como la probabilidad de exceso ponderal (IMC) y obesidad abdominal (ICT) fue tres veces superior entre las mujeres con una puntuación de riesgo genético elevada. Por otro lado, en la muestra argentina, sólo se encontraron asociaciones con el sexo masculino, para el exceso de grasa del pliegue subescapular, que aumentó 2,3 veces entre aquellos con mayor puntuación genética. No se encontró ninguna asociación con las categorías nutricionales en el sexo femenino.

En conclusión, los hallazgos reportados en esta tesis ponen de relieve la diferente temporalidad en la manifestación de la cantidad y distribución de la grasa corporal en función del sexo. Posiblemente, el más precoz desarrollo puberal femenino, provoca la expresión más temprana del genotipo de predisposición a la obesidad respecto a los varones, revelando diferencias antropométricas significativas vinculadas a la composición corporal en función de la puntuación genética de riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbott, R. A., & Davies, P. S. W. (2004). Habitual physical activity and physical activity intensity: their relation to body composition in 5.0–10.5-y-old children. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58(2), 285-291. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601780>.
2. Addo, O. Y., Himes, J. H., & Zemel, B. S. (2017). Reference ranges for midupper arm circumference, upper arm muscle area, and upper arm fat area in US children and adolescents aged 1–20 y. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(1), 111-120. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.142190>.
3. Agerbo, E., Sullivan, P. F., Vilhjálmsson, B. J., Pedersen, C. B., Mors, O., Børglum, A. D., Hougaard, D. M., Hollegaard, M. V., Meier, S., Mattheisen, M., Ripke, S., Wray, N. R., & Mortensen, P. B. (2015). Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72(7), 635. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0346>.
4. Aguirre, P. (2004). *Ricos flacos y gordos pobres: la alimentación en crisis* (No. 13). Buenos Aires: Capital intelectual.
5. Aguirre, P. (2010). *Estrategias de consumo: qué comen los argentinos que comen*. Miño y Dávila Editores. Alcalá de Henares, Madrid. ISBN: 978-84-92613-60-1
6. Aguirre, P. (2022). *Devorando el planeta: cambiar la alimentación para cambiar el mundo*. Capital intelectual.
7. Akbari, P., Gilani, A., Sosina, O., Kosmicki, J. A., Khrimian, L., Fang, et al. (2021). Sequencing of 640,000 exomes identifies GPR75 variants associated with protection from obesity. *Science*, 373(6550). <https://doi.org/10.1126/science.abf8683>.
8. Albuquerque, D., González, L. M., Ferrer, F. G., Bruna, M., Sánchez, C., Benito, G. M., Rodríguez-López, R., & Manco, L. (2018). Association study of six single nucleotide polymorphisms with obesity in two independent Iberian samples. *Meta Gene*, 17, 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2018.04.006>.

9. Albuquerque, D., Nóbrega, C., Rodríguez-López, R., & Manco, L. (2014). Association study of common polymorphisms in MSRA, TFAP2B, MC4R, NRXN3, PPARGC1A, TMEM18, SEC16B, HOXB5 and OLFM4 genes with obesity-related traits among Portuguese children. *Journal Of Human Genetics*, 59(6), 307-313. <https://doi.org/10.1038/jhg.2014.23>.
10. Almeida, S. M., Furtado, J. M., Mascarenhas, P., Ferraz, M. E., Ferreira, J. C., Monteiro, M. P., Vilanova, M., & Ferraz, F. P. (2018). Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. *Endocrine*, 60(3), 466-478. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1587-3>.
11. Alves, A. C., De Silva, N. M. G., Karhunen, V., Sovio, U., Das, S., Taal, H. R., Warrington, N. M., Lewin, A. M., Kaakinen, M., Cousminer, D. L., Thiering, E., Timpson, N. J., Bond, T. A., Lowry, E., Brown, C. D., Estivill, X., Lindi, V., Bradfield, J. P., Geller, F., . . . Jarvelin, M. (2019). GWAS on longitudinal growth traits reveals different genetic factors influencing infant, child, and adult BMI. *Science Advances*, 5(9). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw3095>.
12. Ambrosio, L., Mazzuca, G., Maguolo, A., Russo, F., Cannata, F., Vadalà, et al. (2023). The burden of low back pain in children and adolescents with overweight and obesity: From pathophysiology to prevention and Treatment Strategies. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 15. <https://doi.org/10.1177/1759720x231188831>
13. Amrhein, V., Greenland, S., & McShane, B. (2019). Scientists rise up against statistical significance. *Nature*, 567(7748), 305-307. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-00857-9>
14. An, R., Shen, J., Bullard, T., Han, Y., Qiu, D., & Wang, S. (2019). A scoping review on economic globalization in relation to the obesity epidemic. *Obesity Reviews*, 21(3). <https://doi.org/10.1111/obr.12969>
15. Anekwe, C. V., Jarrell, A. R., Townsend, M. J., Gaudier, G. I., Hiserodt, J. M., & Stanford, F. C. (2020). Socioeconomics of Obesity. *Current Obesity Reports*, 9(3), 272-279. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00398-7>

16. Aranceta-Bartrina, J., Gianzo-Citores, M., & Pérez-Rodrigo, C. (2020). Prevalence of overweight, obesity and abdominal obesity in the Spanish population aged 3 to 24 years. The ENPE study. *Revista Española de Cardiología*, 73(4), 290-299. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.07.023>.
17. Avena, S., Via, M., Ziv, E., Pérez-Stable, E. J., Gignoux, C. R., Dejean, C., Huntsman, S., Torres-Mejía, G., Dutil, J., Matta, J. L., Beckman, K., Burchard, E. G., Parolin, M. L., Goicoechea, A., Acreche, N., Boquet, M., Del Carmen Ríos Part, M., Fernández, V., Rey, J., . . . Fejerman, L. (2012). Heterogeneity in Genetic Admixture across Different Regions of Argentina. *PloS One*, 7(4), e34695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034695>
18. Barseem, N. F., Ella, S. S. A. E., Tawfik, M. A., & El-Nehrawy, R. R. (2019). The Potential Implication of FTO rs17817449 Gene Polymorphism on BMI Mediated Risk For Type2 Diabetes Among Obese Egyptian Children And Adolescents. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders. Drug Targets*, 19(5), 697-704. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190101124751>
19. Bartkowiak, J., Spitzer, E., Kurmann, R., Zürcher, F., Krähenmann, P., Garcia-Ruiz, V. et al. (2021). The impact of obesity on left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children and adolescents. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92463-x>
20. Bejarano, I., Oyhenart, E. E., Torres, M., Cesani, M., Garraza, M., Navazo, B. et al. (2019). Extended composite index of anthropometric failure in Argentinean preschool and school children. *Public Health Nutrition*, 22(18), 3327-3335. <https://doi.org/10.1017/s1368980019002027>
21. Belsky, D. W., Moffitt, T. E., Sugden, K., Williams, B., Houts, R., McCarthy, J., & Caspi, A. (2013). Development and Evaluation of a Genetic Risk Score for Obesity. *Biodemography And Social Biology*, 59(1), 85-100. <https://doi.org/10.1080/19485565.2013.774628>

22. Bender, N., Allemann, N., Marek, D., Vollenweider, P., Waeber, G., Mooser, V., Egger, M., & Bochud, M. (2011). Association between Variants of the Leptin Receptor Gene (LEPR) and Overweight: A Systematic Review and an Analysis of the CoLaus Study. *PloS One*, 6(10), e26157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026157>

23. Benítez Brito, N., Pérez-López, A., Camacho-López, S., Fernández-Villa, T. et al. (2021). Estigmatización de la obesidad: un problema a erradicar. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 25(1), 5-7. <https://dx.doi.org/10.14306/renhyd.25.1.1271>

24. Bocharova, A., Vagaitseva, K., Marusin, A., Zhukova, N., Zhukova, I., Minaycheva, L., Makeeva, O., & Stepanov, V. (2021). Association and Gene–Gene Interactions Study of Late-Onset Alzheimer’s Disease in the Russian Population. *Genes*, 12(10), 1647. <https://doi.org/10.3390/genes12101647>

25. Bouchard C, Rankinen T, Timmons JA. Genomics and genetics in the biology of adaptation to exercise. *Comprehensive Physiology*. (2011) 1(3):1603-48. doi: 10.1002/cphy.c100059. PMID: 23733655; PMCID: PMC3938186.

26. Bradfield, J. P., Vogelesang, S., Felix, J. F., Chesi, A., Helgeland, Ø., Horikoshi, M., Karhunen, V., Lowry, E., Cousminer, D. L., Ahluwalia, T. S., Thiering, E., Boh, E. T., Zafarmand, M. H., Vilor-Tejedor, N., Wang, C. A., Joro, R., Chen, Z., Gauderman, W. J., Pitkänen, N., . . . Grant, S. F. A. (2019). A trans-ancestral meta-analysis of genome-wide association studies reveals loci associated with childhood obesity. *Human Molecular Genetics Online/Human Molecular Genetics*, 28(19), 3327-3338. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz161>

27. Bradfield, J. P., Taal, H. R., Timpson, N. J., Scherag, A., Lecoeur, C., Warrington, N. M., Hypponen, E., Holst, C., Valcarcel, B., Thiering, E., Salem, R. M., Schumacher, F. R., Cousminer, D. L., Sleiman, P. M. A., Zhao, J., Berkowitz, R. I., Vimalaswaran, K. S., Jarick, I., Pennell, C. E., . . . Grant, S. F. A. (2012). A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nature Genetics*, 44(5), 526-531. <https://doi.org/10.1038/ng.2247>

28. Bravo-Saquicela, D. M., Sabag, A., Rezende, L. F. M., & Rey-Lopez, J. P. (2022). Has the Prevalence of Childhood Obesity in Spain Plateaued? A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 19(9), 5240. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095240>

29. Bray, M. S., & Young, M. E. (2006). Circadian rhythms in the development of obesity: potential role for the circadian clock within the adipocyte. *Obesity Reviews*, 8(2), 169-181. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2006.00277>.
30. Brickley, S. G., Franks, N. P., & Wisden, W. (2018). Modulation of GABAA receptor function and sleep. *Current Opinion in Physiology*, 2, 51-57.
31. Brook, C. G. D. (1971). Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Archives of Disease in Childhood*, 46(246), 182-184. <https://doi.org/10.1136/adc.46.246.182>
32. Budnik, A., Heesom, K. J., & Stephens, D. J. (2011). Characterization of human Sec16B: indications of specialized, non-redundant functions. *Scientific Reports*, 1(1). <https://doi.org/10.1038/srep00077>
33. Burgos, R. J. S., Longhi, H. F., & Serrano, M. D. M. (2023). Composite indexes of anthropometric failure in children under 5 years of age in Argentina: comparative analysis among regions: 2019–2020. *American Journal of Human Biology*. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23994>
34. Cabañas, M. D., & Esparza, F. (2009). *Compendio de cineantropometría*. Madrid: CTO Editorial, 2.
35. Calcaterra, V., Cena, H., Rossi, V., Santero, S., Bianchi, A., & Zuccotti, G. V. (2023). Ultra-Processed food, reward system and childhood obesity. *Children (Basel)*, 10(5), 804. <https://doi.org/10.3390/children10050804>
36. Calcaterra, V., Marin, L., Vandoni, M., Rossi, V., Pirazzi, A., Grazi, R., et al. (2022). Childhood obesity and incorrect body posture: Impact on physical activity and the therapeutic role of exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(24), 16728. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416728>

37. Calderón García, A., Alaminos-Torres, A., Pedrero Tomé, R., Prado Martínez, C., Martínez Álvarez, J.R., Villarino Marín, A., Marrodán-Serrano MD. (2023b). Eating behavior and obesity in a sample of Spanish schoolchildren. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 20, 4186.
38. Calderón García, A., Pedrero Tomé, R., Alaminos-Torres, A., Prado Martínez, C., Martínez Álvarez, JR., López Ejeda, N., Cabañas Armesilla, M. D., Marrodán Serrano M.D. (2023a) Dietary behavior of Spanish schoolchildren in relation to the polygenic risk of obesity *Applied Sciences* 13, 11169
39. Carrascosa, A., Yeste, D., Moreno-Galdó, A., Gussinyé, M., Ferrández, Á., Clemente, M., & Fernández-Cancio, M. (2018). Body mass index and tri-ponderal mass index of 1,453 healthy non-obese, non-undernourished millennial children. The Barcelona Longitudinal Growth Study. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 89(3), 137-143. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2018.01.006>
40. Cavazos, T. B., & Witte, J. S. (2021). Inclusion of variants discovered from diverse populations improves polygenic risk score transferability. *Human Genetics And Genomics Advances*, 2(1), 100017. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2020.100017>
41. Cesani, M. F., Garraza, M., Zonta, M. L., Torres, M. F., Navazo, B., Sanchís, M. L. B., Luna, M. E., Gauna, M. E., & Quintero, F. A. (2022). Changes in the prevalence of undernutrition, overweight and obesity in children and adolescents from Buenos Aires, Mendoza, and Misiones provinces (Argentina) over the last two decades. *American Journal Of Human Biology*, 34(8). <https://doi.org/10.1002/ajhb.23755>
42. Cesani, M. F., & Oyhenart, E. E. (2021). Exceso de peso, hábitos alimentarios y de actividad física de niños y niñas residentes en áreas urbanas y periféricas de la ciudad de La Plata. *Runa*, 42(2), 119-139. <https://doi.org/10.34096/runa.v42i2.8361>
43. Chang, J. Y., Park, J. H., Park, S. E., Shon, J., & Park, Y. J. (2018a). The Fat Mass- and Obesity-Associated (FTO) Gene to Obesity: Lessons from Mouse Models. *Obesity*, 26(11), 1674-1686. <https://doi.org/10.1002/oby.22301>
44. Chang, E., Varghese, M., & Singer, K. (2018b). Gender and Sex Differences in Adipose Tissue. *Current Diabetes Report*, 18(9). <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1031-3>

45. Cherix, A., Poitry-Yamate, C., Lanz, B., Zanoletti, O., Grosse, J., Sandi, C., Gruetter, R., & Cardinaux, J. (2022). Deletion of *Crtc1* leads to hippocampal neuroenergetic impairments associated with depressive-like behavior. *Molecular Psychiatry*, 27(11), 4485-4501. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01791-5>.
46. Cheung, C. y. Y., Tso, A. W. K., Cheung, B. M. Y., Xu, A., Ong, K. L., Law, L. S. C., Wat, N. M. S., Janus, E. D., Sham, P. C., & Lam, K. S. L. (2011). Genetic variants associated with persistent central obesity and the metabolic syndrome in a 12-year longitudinal study. *European Journal Of Endocrinology*, 164(3), 381-388. <https://doi.org/10.1530/eje-10-0902>
47. Chin, S., Kahathuduwa, C. N., & Binks, M. (2016). Physical activity and obesity: what we know and what we need to know*. *Obesity Reviews*, 17(12), 1226-1244. <https://doi.org/10.1111/obr.12460>
48. Ciapponi, A., Belizán, J. M., Piaggio, G., & Yaya, S. (2021). There is life beyond the statistical significance. *Reproductive Health*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01131-w>
49. Clayton D. Population association. En: Balding DJ, Bishop M, Cannings C, editors. *Handbook of statistical genetics*. West Sussex: Wiley 2001.
50. Clement, K., Boutin, P., & Froguel, P. (2002). Genetics of Obesity. *American Journal Of Pharmacogenomics*, 2(3), 177-187. <https://doi.org/10.2165/00129785-200202030-00003>
51. Cole TJ, Flegan KM, Nicholls D, Jackson AA (2007). Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ*, 335: 194.
52. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 320: 1240.B45
53. Collister, J. A., Liu, X., & Clifton, L. (2022). Calculating Polygenic Risk Scores (PRS) in UK Biobank: A Practical Guide for Epidemiologists. *Frontiers In Genetics*, 13. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.818574>

54. Comuzzie, A. G., Cole, S. A., Laston, S. L., Voruganti, V. S., Haack, K., Gibbs, R. A., & Butte, N. F. (2012). Novel Genetic Loci Identified for the Pathophysiology of Childhood Obesity in the Hispanic Population. *PloS One*, 7(12), e51954. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051954>
55. Correa-Rodríguez, M., Rueda-Medina, B., González-Jiménez, E., & Schmidt-RioValle, J. (2016). Associations between body composition, nutrition, and physical activity in young adults. *American Journal Of Human Biology*, 29(1). <https://doi.org/10.1002/ajhb.22903>
56. Corvalán, C., Garmendia, M. L., Jones-Smith, J. C., Lutter, C., Miranda, J. J., Pedraza, L. S., et al. (2017). Nutrition status of children in Latin America. *Obesity Reviews*, 18(S2), 7-18. <https://doi.org/10.1111/obr.12571>
57. Costa-Urrutia, N., Colistro, N., Jiménez-Osorio, N., Cárdenas-Hernández, N., Solares-Tlapechco, N., Ramirez-Alcántara, N., Granados, N., Ascencio-Montiel, N., & Rodríguez-Arellano, N. (2019). Genome-Wide Association Study of Body Mass Index and Body Fat in Mexican-Mestizo Children. *Genes*, 10(11), 945. <https://doi.org/10.3390/genes10110945>
58. Court, M.H. (2005) Hardy-Weinberg calculator Excel spreadsheet. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Khalid_Hassan10/post/Does_anyone_know_how_to_calculate_Hardy_Weinberg_Equilibrium_for_14_different_alleles/attachment/59d64ad979197b80779a50fd/AS:477303651213312@1490809466020/download/Court+lab+-+HW+calculator-+important.xls
59. Damavandi, N., Soleymaniniya, A., Zadegan, S. B., Aref, M. H. S., & Zeinali, S. (2022). Development of a genetic risk score for obesity predisposition evaluation. *Molecular Genetics And Genomics*, 297(6), 1495-1503. <https://doi.org/10.1007/s00438-022-01923-0>
60. Darbre, P. D. (2017). Endocrine disruptors and obesity. *Current Obesity Reports*, 6(1), 18-27. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0240-4>
61. Dawes, M., Moore-Harrison, T., Hamilton, A. T., Ceaser, T., Kochan, K. J., Riggs, P. K., & Lightfoot, J. T. (2014). Differential Gene Expression in High- and Low-Active Inbred Mice. *BioMed Research International*, 2014, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2014/361048>

62. De Araújo, T. M., & Velloso, L. A. (2020). Hypothalamic IRX3: A New Player in the Development of Obesity. *Trends In Endocrinology And Metabolism*, 31(5), 368-377. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.002>
63. De Araújo, T. M., & Velloso, L. A. (2020). Hypothalamic IRX3: A New Player in the Development of Obesity. *Trends In Endocrinology And Metabolism*, 31(5), 368-377. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.002>
64. De Araujo, T. M., Razolli, D. S., Correa-Da-Silva, F., De Lima-Junior, J. C., Gaspar, R. S., Sidarta-Oliveira, D., Victorio, S. C., Donato, J., Kim, Y., & Velloso, L. A. (2019). The partial inhibition of hypothalamic IRX3 exacerbates obesity. *EBioMedicine*, 39, 448-460. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.048>
65. De Bont, J., Díaz, Y., Casas, M., García-Gil, M., Vrijheid, M., & Duarte-Salles, T. (2020). Time Trends and Sociodemographic Factors Associated With Overweight and Obesity in Children and Adolescents in Spain. *JAMA Network Open*, 3(3), e201171. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.1171>
66. De Moor, M. H., Liu, Y., Boomsma, D. I., Li, J., Hamilton, J. J., Hottenga, J., Levy, S., Liu, X., Pei, Y., Posthuma, D., Recker, R. R., Sullivan, P. F., Wang, L., Willemsen, G., Yan, H., De Geus, E. J., & Deng, H. (2009). Genome-Wide Association Study of Exercise Behavior in Dutch and American Adults. *Medicine And Science In Sports And Exercise*, 41(10), 1887-1895. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3181a2f646>
67. De Onis, M. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin Of The World Health Organization*, 85(09), 660-667. <https://doi.org/10.2471/blt.07.043497>
68. Del Arco M.A. (2020). Los años del hambre. Historia y memoria de la posguerra franquista. Editorial Marcial Pons, Ediciones de Historia. ISBN: 9788417945053
69. Deng, X., Yuan, L., Jankovic, J., & Deng, H. (2023). The role of the PLA2G6 gene in neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews*, 89, 101957. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101957>

70. Deng, X., Ma, J., Yuan, Y., Zhang, Z., & Niu, W. (2019). Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatric Obesity*, 14(9). <https://doi.org/10.1111/ijpo.12532>
71. Dhawan, D., & Sharma, S. (2020). Abdominal Obesity, Adipokines and Non-communicable Diseases. *Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology*. *The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology*, 203, 105737. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105737>
72. Dopazo H, Llera AS, Berenstein M, Gonzáles-josé R. (2019) Genomas, enfermedades y medicina de precisión: un Proyecto Nacional. *Ciencia, Tecnol y Política*.;2: 1–10.
73. Dunston, J. A., Hamlington, J. D., Zaveri, J., Sweeney, E., Sibbring, J., Tran, C., Malbroux, M., O'Neill, J. P., Mountford, R., & McIntosh, I. (2004). The human LMX1B gene: transcription unit, promoter, and pathogenic mutations. *Genomics*, 84(3), 565-576. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2004.06.002>
74. Durnin, J. V. G. A., & 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. <https://doi.org/10.1079/bjn19670070>
75. Ejeda, N. L. (2017). Predisposición genética a la obesidad y conductas de prevención en edad temprana. Análisis comparativo en escolares españoles y mexicanos. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=134036>
76. Engelking, L. J. (2005). Schoenheimer effect explained - feedback regulation of cholesterol synthesis in mice mediated by Insig proteins. *The Journal Of Clinical Investigation*, 115(9), 2489-2498. <https://doi.org/10.1172/jci25614>
77. Estudio ALADINO 2019: Estudio sobre Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2019. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Consumo. Madrid, 2020.
78. Fang, K., Mu, M., Liu, K., & He, Y. (2019). Screen Time and Childhood Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Child: Care, Health and Development*, 45(5), 744-753. <https://doi.org/10.1111/cch.12701>

79. FAO, FIDA, OMS, PMA y UNICEF. (2023). El estado de la seguridad alimentaria y la nutrición en el mundo 2023. Urbanización, transformación de los sistemas agroalimentarios y dietas saludables a lo largo del continuo rural-urbano. Roma, FAO. <https://doi.org/10.4060/cc3017es>
80. Farhangi, M. A., Tofigh, A. M., Jahangiri, L., Nikniaz, Z., & Nikniaz, L. (2022). Sugar-sweetened beverages intake and the risk of obesity in children: An updated systematic review and dose-response meta-analysis. *Pediatric Obesity*, 17(8). <https://doi.org/10.1111/ijpo.12914>
81. Farooqi, I. S., Yeo, G. S., 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. *The Journal Of Clinical Investigation*, 106(2), 271-279. <https://doi.org/10.1172/jci9397>
82. Fejerman, L., Carnese, F. R., Goicoechea, A. S., Avena, S. A., Dejean, C. B., & Ward, R. H. (2005). African ancestry of the population of Buenos Aires. *American Journal Of Physical Anthropology*, 128(1), 164-170. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20083>
83. Felix, J. F., Bradfield, J. P., Monnereau, C., Van Der Valk, R. J., Stergiakouli, E., Chesi, A., Gaillard, R., Feenstra, B., Thiering, E., Kreiner-Møller, E., Mahajan, A., Pitkänen, N., Joro, R., Cavadino, A., Huikari, V., Franks, S., Groen-Blokhuis, M. M., Cousminer, D. L., Marsh, J. A., . . . Körner, A. (2016). Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index. *Human Molecular Genetics Online*, 25(2), 389-403. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv472>
84. Fernández, M., Segura, M. F., Solé, C., Colino, A., Comella, J. X., & Ceña, V. (2007). Lifeguard/neuronal membrane protein 35 regulates Fas ligand-mediated apoptosis in neurons via microdomain recruitment. *Journal Of Neurochemistry*, 103(1), 190-203. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04767.x>
85. Fisher RA (1925). *Statistical methods for research workers*. Edimburgo: Oliver and Boyd.
86. Flack, K., Pankey, C., Ufholz, K., Johnson, L., & Roemmich, J. N. (2019). Genetic variations in the dopamine reward system influence exercise reinforcement and tolerance for exercise intensity. *Behavioural Brain Research*, 375, 112148. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112148>

87. Flint, S. W., Čadek, M., Codreanu, S. C., Ivić, V., Zomer, C., & Gomoiu, A. (2016). Obesity Discrimination in the Recruitment Process: “You’re Not Hired!” *Frontiers In Psychology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00647>
88. Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., et al. (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. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>
89. Fredriksson, R., Lagerström, M. C., Lundin, L., & Schiöth, H. B. (2003). The G-Protein-Coupled Receptors in the Human Genome Form Five Main Families. Phylogenetic Analysis, Paralogon Groups, and Fingerprints. *Molecular Pharmacology*, 63(6), 1256-1272. <https://doi.org/10.1124/mol.63.6.1256>
90. Fridrichova, I., Smolkova, B., Kajabova, V., Zmetakova, I., Krivulcik, T., Mego, M., Cierna, Z., Karaba, M., Benca, J., Pindak, D., Bohac, M., Repiska, V., & Danihel, L. (2015). CXCL12 and ADAM23 hypermethylation are associated with advanced breast cancers. *Translational Research*, 165(6), 717-730. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.12.006>
91. Frisancho AR (1991). Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor: The University of Michigan Press. <https://doi.org/10.3998/mpub.12198>
92. Geer, E. B., & Shen, W. (2009). Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gender Medicine*, 6, 60-75. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2009.02.002>
93. Gholamalizadeh, M., Dahka, S. M., Vahid, F., Bourbour, F., Badeli, M., JavadiKooshesh, S., Jarrahi, S. A. M., Akbari, M. E., Tabesh, G. A., Montazeri, F., Hassanpour, A., & Doaei, S. (2020). Does the rs9939609 FTO gene polymorphism affect fat percentage? A meta-analysis. *Archives Of Physiology And Biochemistry*, 128(6), 1421-1425. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1773861>

94. Graff, M., North, K. E., Richardson, A. S., Young, K. L., Mazul, A. L., Highland, H. M., Mohlke, K. L., Lange, L. A., Lange, E. M., Harris, K. M., & Gordon-Larsen, P. (2016). BMI loci and longitudinal BMI from adolescence to young adulthood in an ethnically diverse cohort. *International Journal Of Obesity*, 41(5), 759-768. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.233>
95. Gurney, J. M., & Jelliffe, D. B. (1973). Arm anthropometry in nutritional assessment: nomogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. *The American journal of clinical nutrition*, 26(9), 912-915. doi: 10.1093/ajcn/26.9.912.
96. Halim, D. O., Munson, M., & Gao, F. (2023). The exocyst complex in neurological disorders. *Human Genetics*, 142(8), 1263-1270. <https://doi.org/10.1007/s00439-023-02558-w>
97. Heid, I. M., Jackson, A. U., Randall, J. C., Winkler, T. W., Qi, L., Steinthorsdottir, V., Thorleifsson, G., Zillikens, M. C., Speliotes, E. K., Mägi, R., Workalemahu, T., White, C. C., Bouatia-Naji, N., Harris, T. B., Berndt, S. I., Ingelsson, E., Willer, C. J., Weedon, M. N., Luan, J., . . . Tammesoo, M. (2010). Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nature Genetics*, 42(11), 949-960. <https://doi.org/10.1038/ng.685>
98. Heid, I. M., Huth, C., Loos, R. J., Kronenberg, F., Adámková, V., Anand, S. S., Ardlie, K., Biebermann, H., Bjerregaard, P., Boeing, H., Bouchard, C., Ciullo, M., Cooper, J. A., Corella, D., Dina, C., Engert, J. C., Fisher, E., Francès, F., Froguel, P., . . . Wichmann, H. (2009). Meta-Analysis of the INSIG2 association with obesity including 74,345 individuals: Does heterogeneity of estimates relate to study design? *PLOS Genetics*, 5(10), e1000694. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000694>
99. Helgeland, Ø., Vaudel, M., Juliusson, P. B., Holmen, O. L., Juodakis, J., Bacelis, J., Jacobsson, B., Lindekleiv, H., Hveem, K., Lie, R. T., Knudsen, G. P., Stoltenberg, C., Magnus, P., Sagen, J. V., Molven, A., Johansson, S., & Njølstad, P. R. (2019). Genome-wide association study reveals dynamic role of genetic variation in infant and early childhood growth. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12308-0>

100. Herbert, A., Gerry, N. P., McQueen, M. B., Heid, I. M., Pfeufer, A., Illig, T., Wichmann, H., Meitinger, T., Hunter, D., Hu, F. B., Colditz, G., Hinney, A., Hebebrand, J., Koberwitz, K., Zhu, X., Cooper, R., Ardlie, K., Lyon, H., Hirschhorn, J. N., . . . Christman, M. F. (2006). A Common Genetic Variant Is Associated with Adult and Childhood Obesity. *Science*, 312(5771), 279-283. <https://doi.org/10.1126/science.1124779>
101. Herouvi, D., Karanasios, E., Karayianni, C., & Karavanaki, K. (2013). Cardiovascular disease in childhood: the role of obesity. *European Journal Of Pediatrics*, 172(6), 721-732. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-1932-8>
102. Herrera, B. M., & Lindgren, C. M. (2010). The Genetics of Obesity. *Current Diabetes Report*, 10(6), 498-505. <https://doi.org/10.1007/s11892-010-0153-z>
103. Hinney, A., Nguyen, T. T., Scherag, A., Friedel, S., Brönner, G., Müller, T. D., Grallert, H., Illig, T., Wichmann, H., Rief, W., Schäfer, H., & Hebebrand, J. (2007). Genome Wide Association (GWA) Study for Early Onset Extreme Obesity Supports the Role of Fat Mass and Obesity Associated Gene (FTO) Variants. *PloS One*, 2(12), e1361. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001361>
104. Hoed, M. D., Ekelund, U., Brage, S., Grontved, A., Zhao, J. H., Sharp, S. J., Ong, K. K., Wareham, N. J., & Loos, R. J. (2010). Genetic Susceptibility to Obesity and Related Traits in Childhood and Adolescence. *Diabetes*, 59(11), 2980-2988. <https://doi.org/10.2337/db10-0370>
105. Homburger, J. R., Moreno-Estrada, A., Gignoux, C. R., Nelson, D., Sanchez, E., Ortiz-Tello, P., Pons-Estel, B. A., Acevedo-Vasquez, E., Miranda, P., Langefeld, C. D., Gravel, S., Alarcón-Riquelme, M. E., & Bustamante, C. D. (2015). Genomic Insights into the Ancestry and Demographic History of South America. *PLOS Genetics*, 11(12), e1005602. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005602>
106. Horesh, A., Tsur, A. M., Bardugo, A., & Twig, G. (2021). Adolescent and Childhood Obesity and Excess Morbidity and Mortality in Young Adulthood—A Systematic review. *Current Obesity Reports*, 10(3), 301-310. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00439-9>

107. Hotta, K., Nakamura, M., Nakamura, T., Matsuo, T., Nakata, Y., Kamohara, S., Miyatake, N., Kotani, K., Komatsu, R., Itoh, N., Mineo, I., Wada, J., Masuzaki, H., Yoneda, M., Nakajima, A., Funahashi, T., Miyazaki, S., Tokunaga, K., Kawamoto, M., . . . Nakamura, Y. (2009). Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population. *Journal Of Human Genetics*, 54(12), 727-731. <https://doi.org/10.1038/jhg.2009.106>
108. Hou, S., Tsai, S., Kuo, P., Lin, W., Liu, Y., Yang, A. C., Lin, E., & Lan, T. (2021). An association study in the Taiwan Biobank elicits the GABAA receptor genes GABRB3, GABRA5, and GABRG3 as candidate loci for sleep duration in the Taiwanese population. *BMC Medical Genomics*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01083-x>
109. Hsieh, S., & Muto, T. (2005). The superiority of waist-to-height ratio as an anthropometric index to evaluate clustering of coronary risk factors among non-obese men and women. *Preventive Medicine*, 40(2), 216-220. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2004.05.025>
110. Hüls, A., Wright, M. N., Bogl, L. H., Kaprio, J., Lissner, L., Molnár, D., Moreno, L. A., De Henauw, S., Siani, A., Veidebaum, T., Ahrens, W., Pigeot, I., & Foraita, R. (2021). Polygenic risk for obesity and its interaction with lifestyle and sociodemographic factors in European children and adolescents. *International Journal Of Obesity*, 45(6), 1321-1330. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00795-5>
111. Illangasekera, Y. A., Kumarasiri, P. V. R., Fernando, D. J., & Dalton, C. F. (2020). Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans. *BMC Research Notes*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-020-4898-4>
112. ONU - Organización de las Naciones Unidas (2024). Informe de los Objetivos de Desarrollo Sostenible. Edición especial. Disponible en: <https://www.miteco.gob.es/es/ceneam/recursos/materiales/informe-ods-naciones-unidas.html>
113. Inoue, M., Chang, L., Hwang, J., Chiang, S., & Saltiel, A. R. (2003). The exocyst complex is required for targeting of Glut4 to the plasma membrane by insulin. *Nature*, 422(6932), 629-633. <https://doi.org/10.1038/nature01533>

114. Javed, A., Jumean, M., Murad, M. H., Okorodudu, D., Kumar, S., Somers, V. K., Sochor, O., & Lopez-Jimenez, F. (2014). Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Obesity*, 10(3), 234-244. <https://doi.org/10.1111/ijpo.242>
115. Jebeile, H., Kelly, A. S., O'Malley, G., & Baur, L. A. (2022). Obesity in Children and Adolescents: Epidemiology, causes, assessment, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10(5), 351-365. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00047-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00047-x)
116. Jéquier, E. (2002). Leptin Signaling, Adiposity, and Energy Balance. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 967(1), 379-388. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04293.x>
117. Jin, H., Kim, B., Kim, J., Hong, K., Jung, S., Lee, Y., Huh, D., Oh, B., Chung, Y., & Jeong, S. (2013). Association between the SPRY1 gene polymorphism and obesity-related traits and osteoporosis in Korean women. *Molecular Genetics And Metabolism*, 108(1), 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.10.017>
118. Joensuu, L., Syväoja, H., Kallio, J., Kulmala, J., Kujala, U. M., & Tammelin, T. H. (2018). Objectively measured physical activity, body composition and physical fitness: Cross-sectional associations in 9- to 15-year-old children. *European Journal Of Sport Science*, 18(6), 882-892. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1457081>
119. Justice, A., Chittoor, G., Blanco, E., Graff, M., Wang, Y., Albala, C., Santos, J., Angel, B., Lozoff, B., Voruganti, V., North, K., & Gahagan, S. (2018). Genetic determinants of BMI from early childhood to adolescence: the Santiago Longitudinal Study. *Pediatric Obesity*, 14(3). <https://doi.org/10.1111/ijpo.12479>
120. Kang, J., Guan, R., Zhao, Y., & Chen, Y. (2020). Obesity-related loci in TMEM18, CDKAL1 and FAIM2 are associated with obesity and type 2 diabetes in Chinese Han patients. *BMC Medical Genetics*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12881-020-00999-y>

121. Karastergiou, K., Smith, S. R., Greenberg, A. S., & Fried, S. K. (2012). Sex differences in human adipose tissues – the biology of pear shape. *Biology Of Sex Differences*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/2042-6410-3-13>
122. Kaulfers, A., Deka, R., Dolan, L., & Martin, L. J. (2015). Association of INSIG2 Polymorphism with Overweight and LDL in Children. *PloS One*, 10(1), e0116340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116340>
123. Kawai, T., Morita, K., Masuda, K., Nishida, K., Sekiyama, A., Teshima-Kondo, S., Nakaya, Y., Ohta, M., Saito, T., & Rokutan, K. (2007). Physical Exercise-Associated Gene Expression Signatures in Peripheral Blood. *Clinical Journal Of Sport Medicine*, 17(5), 375-383. <https://doi.org/10.1097/jsm.0b013e31814c3e4f>
124. Kelly, R. E., Magnussen, C. G., Sabin, M. A., Cheung, M., & Juonala, M. (2015). Development of Hypertension in Overweight Adolescents: A review. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 171. <https://doi.org/10.2147/ahmt.s55837>
125. Kerr, J. A., Dumuid, D., Downes, M., Lange, K., O'Connor, M., Thornton, L., Mavoa, S., Lycett, K., Olds, T. S., Edwards, B., O'Sullivan, J. M., Juonala, M., Burgner, D., & Wake, M. (2023). Socioeconomic disadvantage and polygenic risk for high BMI magnify obesity risk across childhood: a longitudinal, population, cohort study. *The Lancet. Global Health*, 11, S9-S10. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(23\)00094-3](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(23)00094-3)
126. 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. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(72\)90027-6](https://doi.org/10.1016/0021-9681(72)90027-6)
127. Khera, A. V., Chaffin, M., Aragam, K. G., Haas, M. E., Roselli, C., Choi, S. H., Natarajan, P., Lander, E. S., Lubitz, S. A., Ellinor, P. T., & Kathiresan, S. (2018). Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics*, 50(9), 1219-1224. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>

128. Khramtsova, E. A., Davis, L. K., & Stranger, B. E. (2018). The role of sex in the genomics of human complex traits. *Nature Reviews. Genetics*, 20(3), 173-190. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0083-1>
129. Kido, T., Sikora-Wohlfeld, W., Kawashima, M., Kikuchi, S., Kamatani, N., Patwardhan, A., Chen, R., Sirota, M., Kodama, K., Hadley, D., & Butte, A. J. (2018). Are minor alleles more likely to be risk alleles? *BMC Medical Genomics*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s12920-018-0322-5>
130. Kilpeläinen, T. O., Carli, J. F. M., Skowronski, A. A., Sun, Q., Kriebel, J., Feitosa, M. F., Hedman, Å. K., Drong, A. W., Hayes, J. E., Zhao, J., Pers, T. H., Schick, U., Grarup, N., Kutalik, Z., Trompet, S., Mangino, M., Kristiansson, K., Beekman, M., Lyytikäinen, L., . . . Savage, D. B. (2016). Genome-wide meta-analysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels. *Nature Communications*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms10494>
131. Kleinendorst, L., Abawi, O., Van Der Kamp, H., Alders, M., Meijers-Heijboer, H., et al. (2020). Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. *European Journal Of Endocrinology*, 182(1), 47-56. <https://doi.org/10.1530/eje-19-0678>
132. Klimentidis, Y. C., Raichlen, D. A., Bea, J., Garcia, D. O., Wineinger, N. E., Mandarino, L. J., Alexander, G. E., Chen, Z., & Going, S. B. (2018). Genome-wide association study of habitual physical activity in over 377,000 UK Biobank participants identifies multiple variants including CADM2 and APOE. *International Journal Of Obesity*, 42(6), 1161-1176. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0120-3>
133. Koj, N., Grochowalski, Ł., Jarczak, J., Wójtowicz, W., Sobalska-Kwapis, M., Słomka, M., Marciniak, B., & Strapagiel, D. (2021). The association between polymorphisms near TMEM18 and the risk of obesity: a meta-analysis. *BMC Medical Genomics*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01025-7>
134. Kostopoulou, E., Tsekoura, E., Fouzas, S., Gkentzi, D., Jelastopulu, E., & Varvarigou, A. (2021). Association of lifestyle factors with a high prevalence of overweight and obesity in Greek children aged 10–16 years. *Acta Pædiatrica*, 110(12), 3356-3364. <https://doi.org/10.1111/apa.15960>

135. Kulminski, A. M., Loika, Y., Culminskaya, I., Huang, J., Arbeev, K. G., Bagley, O., Feitosa, M. F., Zmuda, J. M., Christensen, K., & Yashin, A. I. (2018). Independent associations of TOMM40 and APOE variants with body mass index. *Aging Cell*, 18(1). <https://doi.org/10.1111/accel.12869>
136. Lee, A., Cardel, M., & Donahoo, W. T. (2019). Social and Environmental Factors Influencing Obesity. *Endotext*. <https://europepmc.org/article/MED/25905211>
137. Lambert, S. A., Abraham, G., & Inouye, M. (2019). Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Human Molecular Genetics Online/Human Molecular Genetics*, 28(R2), R133-R142. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz187>
138. Landgraf, K., Klötting, N., Gericke, M., Maixner, N., Guiu-Jurado, E., Scholz, M., Witte, A. V., Beyer, F., Schwartz, J. T., Lacher, M., Villringer, A., Kovacs, P., Rudich, A., Blüher, M., Kieß, W., & Körner, A. (2020). The Obesity-Susceptibility Gene TMEM18 Promotes Adipogenesis through Activation of PPARG. *Cell Reports*, 33(3), 108295. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108295>
139. Larder, R., Sim, M. F. M., Gulati, P., Antrobus, R., Tung, Y. C. L., Rimmington, D., Ayuso, E., Poley-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 Of The United States Of America*, 114(35), 9421-9426. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707310114>
140. LeBlanc, A. G., Katzmarzyk, P. T., Barreira, T. V., Broyles, S. T., Chaput, J., Church, T. S. et al. (2015). Correlates of total sedentary time and screen time in 9–11-Year-Old children around the world: The International Study of Childhood Obesity, Lifestyle and the Environment. *PloS One*, 10 (6), e0129622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129622>
141. Lewis, C. M., & Vassos, E. (2020). Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00742-5>

142. Lin, T. K., Teymourian, Y., & Tursini, M. S. (2018). The effect of sugar and processed food imports on the prevalence of overweight and obesity in 172 countries. *Globalization And Health*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12992-018-0344-y>
143. Lin, X., Eaton, C. B., Manson, J. E., & Liu, S. (2017). The Genetics of Physical Activity. *Current Cardiology Reports*, 19(12). <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0938-7>
144. Lindgren, C. M., Heid, I. M., Randall, J. C., Lamina, C., Steinthorsdottir, V., Qi, L., Speliotes, E. K., Thorleifsson, G., Willer, C. J., Herrera, B. M., Jackson, A. U., Lim, N., Scheet, P., Soranzo, N., Amin, N., Aulchenko, Y. S., Chambers, J. C., Drong, A., Luan, J. N., . . . Weedon, M. N. (2009). Genome-Wide Association Scan Meta-Analysis Identifies Three Loci Influencing Adiposity and Fat Distribution. *PLOS Genetics*, 5(6), e1000508. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000508>
145. Link, J. C., & Reue, K. (2017). Genetic Basis for Sex Differences in Obesity and Lipid Metabolism. *Annual Review Of Nutrition*, 37(1), 225-245. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064827>
146. Littleton, S. H., Trang, K. B., Volpe, C. M., Cook, K., DeBruyne, N., Maguire, J. A., Weidekamp, M. A., Hodge, K. M., Boehm, K., Lu, S., Chesi, A., Bradfield, J. P., Pippin, J. A., Anderson, S. A., Wells, A. D., Pahl, M. C., & Grant, S. F. (2024). Variant-to-function analysis of the childhood obesity chr12q13 locus implicates rs7132908 as a causal variant within the 3' UTR of FAIM2. *Cell Genomics*, 100556. <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2024.100556>
147. Littleton, S. H., Berkowitz, R. I., & Grant, S. F. A. (2020). Genetic Determinants of Childhood Obesity. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 24(6), 653-663. <https://doi.org/10.1007/s40291-020-00496-1>
148. Liu, N., Pang, B., Kang, L., Li, D., Jiang, X., & Zhou, C. (2024). TUFM in health and disease: exploring its multifaceted roles. *Frontiers In Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1424385>
149. Liu, W., & Rodgers, G. P. (2016). Olfactomedin 4 expression and functions in innate immunity, inflammation, and cancer. *Cancer And Metastasis Reviews*, 35(2), 201-212. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9624-2>

150. Liu, C., Mou, S., & Cai, Y. (2013). FTO Gene Variant and Risk of Overweight and Obesity among Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*, 8(11), e82133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082133>
151. Liu, G., Zhu, H., Dong, Y., Podolsky, R. H., Treiber, F. A., & Snieder, H. (2011). Influence of common variants in FTO and near INSIG2 and MC4R on growth curves for adiposity in African- and European-American youth. *European Journal Of Epidemiology*, 26(6), 463-473. <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9583-4>
152. Llewellyn, C. H., & Wardle, J. (2015). Behavioral susceptibility to obesity: Gene-environment interplay in the development of weight. *Physiology & Behavior*, 152, 494-501. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.07.006>
153. Lobstein, T., & Cooper, K. (2020). Obesity: a ghost at the feast of the sustainable development goals. *Current Obesity Reports*, 9(4), 470-478. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00405-x>
154. Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., Powell, C., Vedantam, S., Buchkovich, M. L., Yang, J., Croteau-Chonka, D. C., Esko, T., Fall, T., Ferreira, T., Gustafsson, S., Kutalik, Z., Luan, J., Mägi, R., Randall, J. C., . . . Dimitriou, M. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518(7538), 197-206. <https://doi.org/10.1038/nature14177>
155. Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., Powell, C., Vedantam, S., Buchkovich, M. L., Yang, J., Croteau-Chonka, D. C., Esko, T., Fall, T., Ferreira, T., Gustafsson, S., Kutalik, Z., Luan, J., Mägi, R., Randall, J. C., . . . Dimitriou, M. (2015b). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518(7538), 197-206. <https://doi.org/10.1038/nature14177>
156. Lomaglio, DB (2012) Nutrition transition and the impact on growth and body composition in northwestern Argentina (NOA). *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria* 32, 30–35.
157. Loos, R. J. (2018a). The genetics of adiposity. *Current Opinion In Genetics & Development*, 50, 86-95. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.02.009>

158. Loos, R. J. F., & Kilpeläinen, T. O. (2018b). Genes that make you fat but keep you healthy. *Journal Of Internal Medicine*, 284(5), 450-463. <https://doi.org/10.1111/joim.12827>
159. López Ejeda, N. (2018). Predisposición genética a la obesidad y conductas de prevención en edad temprana. Análisis comparativo en escolares españoles y mexicanos. (Tesis de doctorado, Universidad Complutense de Madrid).
160. López-Minguez, J., Gómez-Abellán, P., & Garaulet, M. (2016). Circadian rhythms, food timing and obesity. *Proceedings Of The Nutrition Society*, 75(4), 501-511. <https://doi.org/10.1017/s0029665116000628>
161. Lu, Y., Day, F. R., Gustafsson, S., Buchkovich, M. L., Na, J., Bataille, V., Cousminer, D. L., Dastani, Z., Drong, A. W., Esko, T., Evans, D. M., Falchi, M., Feitosa, M. F., Ferreira, T., Hedman, Å. K., Haring, R., Hysi, P. G., Iles, M. M., Justice, A. E., . . . Tanaka, T. (2016). New loci for body fat percentage reveal link between adiposity and cardiometabolic disease risk. *Nature Communications*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms10495>
162. Luisi, P., García, A., Berros, J. M., Motti, J. M. B., Demarchi, D. A., Alfaro, E., Aquilano, E., Argüelles, C., Avena, S., Bailliet, G., Beltramo, J., Bravi, C. M., Cuello, M., Dejean, C., Dipierri, J. E., Medina, L. S. J., Lanata, J. L., Muzzio, M., Parolin, M. L., . . . Dopazo, H. (2020). Fine-scale genomic analyses of admixed individuals reveal unrecognized genetic ancestry components in Argentina. *PloS One*, 15(7), e0233808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233808>
163. Luo Y, Ma X, Shen Y, Xu Y, Xiong Q, Zhang X, Xiao Y, Bao Y, Jia W. Neck circumference as an effective measure for identifying cardio-metabolic syndrome: a comparison with waist circumference. *Endocrine*. 2017 Mar;55(3):822-830. doi: 10.1007/s12020-016-1151-y. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27796813.
164. Lydecker, J. A., Cotter, E. W., Palmberg, A. A., Simpson, C. C., Kwitowski, M., White, K., & Mazzeo, S. E. (2016). Does this Tweet make me look fat? A content analysis of weight stigma on Twitter. *Eating And Weight Disorders - Studies On Anorexia, Bulimia And Obesity*, 21(2), 229-235. <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0272-x>

165. Lyon, H. N., Emilsson, V., Hinney, A., Heid, I. M., Lasky-Su, J., Zhu, X., Thorleifsson, G., Gunnarsdottir, S., Walters, G. B., Thorsteinsdottir, U., Kong, A., Gulcher, J., Nguyen, T. T., Scherag, A., Pfeufer, A., Meitinger, T., Brönner, G., Rief, W., Soto-Quiros, M. E., . . . Hirschhorn, J. N. (2007). The Association of a SNP Upstream of INSIG2 with Body Mass Index is Reproduced in Several but Not All Cohorts. *PLOS Genetics*, 3(4), e61. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030061>
166. Ma, R., Tang, Z., Sun, K., Ye, X., Cheng, H., Chang, X., & Cui, H. (2018). Low levels of ADAM23 expression in epithelial ovarian cancer are associated with poor survival. *Pathology, Research And Practice*, 214(8), 1115-1122. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.06.007>
167. Maeda, S., Tsukada, S., Kanazawa, A., Sekine, A., Tsunoda, T., Koya, D., Maegawa, H., Kashiwagi, A., Babazono, T., Matsuda, M., Tanaka, Y., Fujioka, T., Hirose, H., Eguchi, T., Ohno, Y., Groves, C. J., Hattersley, A. T., Hitman, G. A., Walker, M., . . . Nakamura, Y. (2005). Genetic variations in the gene encoding TFAP2B are associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal Of Human Genetics*, 50(6), 283-292. <https://doi.org/10.1007/s10038-005-0253-9>
168. Maes, H. H., Neale, M. C., and Eaves, L. J. (1997). Genetic and environmental factors in relative body weight and human obesity. *Behavior genetics*, 27, 325–351. doi: 10.1023/A:1025635913927
169. Malik, V., & Hu, F. B. (2022). The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(4), 205-218. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00627-6>
170. Malzahn, D., Müller-Nurasyid, M., Heid, I. M., Wichmann, H., & Bickeböller, H. (2014). Controversial association results for INSIG2 on body mass index may be explained by interactions with age and with MC4R. *European Journal Of Human Genetics*, 22(10), 1217-1224. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.3>
171. Marcos-Pasero, H., Aguilar-Aguilar, E., Colmenarejo, G., De Molina, A. R., Reglero, G., & Loria-Kohen, V. (2020). The Q223R Polymorphism of the Leptin Receptor Gene as a Predictor of Weight Gain in Childhood Obesity and the Identification of Possible Factors Involved. *Genes*, 11(5), 560. <https://doi.org/10.3390/genes11050560>

172. Marignac, V. L. M., Bertoni, B., Parra, E. J., & Bianchi, N. O. (2004). Characterization of Admixture in an Urban Sample from Buenos Aires, Argentina, Using Uniparentally and Biparentally Inherited Genetic Markers. *Human Biology*, 76(4), 543-557. <https://doi.org/10.1353/hub.2004.0058>
173. Markus-Koch, A., Schmitt, O., Seemann, S., Lukas, J., Koczan, D., Ernst, M., Fuellen, G., Wree, A., Rolfs, A., & Luo, J. (2017). ADAM23 promotes neuronal differentiation of human neural progenitor cells. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s11658-017-0045-1>
174. Marrodán Serrano MD, Román E, Carmenate M, González-Montero de Espinosa M, Herráez A, Alfaro EL, Lomaglio DB, López-Ejeda N, Mesa MS, Vázquez V, Méndez Pérez B, Meléndez JM, Moreno-Romero S, Prado C, Dipierri JE. (2021) Waist circumference percentiles for Hispanic-American children and comparison with other international references. *American Journal of Human Biology*, 33(3):e23496. doi: 10.1002/ajhb.23496.
175. Marrodán Serrano MD y González Montero de Espinosa M (2018) Antropometría: un recurso esencial en la evaluación del estado nutricional. *Avances en Alimentación, Nutrición y Dietética*. Editores: Martínez Álvarez JR, Villarino Marín A. Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación-Fundación Alimentación Saludable. Edición Punto Didot.
176. Marrodán, M. D., De Espinosa, M. G. M., Herráez, Á., Alfaro, E., Bejarano, I., Carmenate, M., Lomaglio, D. B., López-Ejeda, N., Martínez, A. M. H., Mesa, M. S., Pérez, B., Meléndez, J. M., Moreno-Romero, S., Pacheco, J. L., Vázquez, V., & Dipierri, J. E. (2017). Development of subcutaneous fat in Spanish and Latin American children and adolescents: reference values for biceps, triceps, subscapular and suprailiac skinfolds. *Homo-journal of Comparative Human Biology*, 68(2), 145-155. <https://doi.org/10.1016/j.jchb.2017.02.003>

177. Marrodán, M. D., Martínez-Álvarez, J. R., González-Montero De Espinosa, M., López-Ejeda, N., Cabañas, M. D., & Martínez, C. P. (2013). Precisión diagnóstica del índice cintura-talla para la identificación del sobrepeso y de la obesidad infantil. *Medicina Clínica*, 140(7), 296-301. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.01.032>
178. Marrodán, M. D., Montero, P., & Cherkaoui, M. (2012a). Transición nutricional en España durante la historia reciente. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, 55-64.
179. Marrodán Serrano, M. D.; Mesa Santurino, M. S.; González Montero de Espinosa, M La obesidad poligénica: aportación de los SNP (Single Nucleotide Polimorphisms) (2012b) en: *Avances en Alimentación, Nutrición y Dietética*. Martínez Álvarez, Jesús Román De Arpe Muñoz (Editores). Fundación Alimentación Saludable. pp. 171-184. ISBN: 9788494015298
180. Marrodán Serrano, M., Santurino, M. M., Díaz, J. A., Soblechero, B. A., Caballero, P. B., Hernández, L. D., Yepes, M. G., Castelar, J. L., Rosa, J. R., & De Espinosa, M. G. (2006). Diagnosis de la obesidad: actualización de criterios y su validez clínica y poblacional. *Anales de Pediatría*, 65(1), 5-14. <https://doi.org/10.1157/13090892>
181. Marrodan D, González-Montero M, Prado C (2003). *Antropología de la nutrición. Técnicas, métodos y aplicaciones*. Madrid: Noesis.
182. Mavaddat, N., Michailidou, K., Dennis, J., Lush, M., Fachal, L., Lee, A., Tyrer, J. P., Chen, T., Wang, Q., Bolla, M. K., Yang, X., Adank, M. A., Ahearn, T., Aittomäki, K., Allen, J., Andrulis, I. L., Anton-Culver, H., Antonenkova, N. N., Arndt, V., . . . Hankinson, S. E. (2019). Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *American Journal Of Human Genetics*, 104(1), 21-34. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.002>
183. Mei, H., Chen, W., Jiang, F., He, J., Srinivasan, S., Smith, E. N., Schork, N., Murray, S., & Berenson, G. S. (2012). Longitudinal Replication Studies of GWAS Risk SNPs Influencing Body Mass Index over the Course of Childhood and Adulthood. *PloS One*, 7(2), e31470. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031470>

184. Meijaard, E., Brooks, T. M., Carlson, K. M., Slade, E. M., Garcia-Ulloa, J., Gaveau, D., et al. (2020). The environmental impacts of palm oil in context. *Nature Plants*, 6(12), 1418-1426. <https://doi.org/10.1038/s41477-020-00813-w>
185. Mejía-Benítez, A., Klünder-Klünder, M., Yengo, L., Meyre, D., Aradillas, C., Cruz, E., Pérez-Luque, E., Malacara, J. M., Garay, M. E., Peralta-Romero, J., Flores-Huerta, S., García-Mena, J., Froguel, P., Cruz, M., & Bonnefond, A. (2013). Analysis of the contribution of FTO, NPC1, ENPP1, NEGR1, GNPDA2 and MC4R genes to obesity in Mexican children. *BMC Medical Genetics*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-21>
186. Melka, M. G., Bernard, M., Mahboubi, A., Abrahamowicz, M., Paterson, A. D., Syme, C., Lourdasamy, A., Schumann, G., Leonard, G. T., Perron, M., Richer, L., Veillette, S., Gaudet, D., Paus, T., & Pausova, Z. (2012). Genome-Wide Scan for Loci of Adolescent Obesity and Their Relationship with Blood Pressure. *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 97(1), E145-E150. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1801>
187. Micali, N., Field, A. E., Treasure, J. L., & Evans, D. M. (2015). Are obesity risk genes associated with binge eating in adolescence? *Obesity*, 23(8), 1729-1736. <https://doi.org/10.1002/oby.21147>
188. Miguel-Soca, P. E. M., Cruz-Lage, L., & Edwards-Scringer, I. (2013). Genes de la obesidad monogénica. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 36(1), 125-127. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272013000100014>
189. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2010.03.019>
190. Min, J., Chiu, D. T., & Wang, Y. (2013). Variation in the heritability of body mass index based on diverse twin studies: a systematic review. *Obesity Reviews*, 14(11), 871-882. <https://doi.org/10.1111/obr.12065>

191. Minadeo, M., & Pope, L. (2022). Weight-normative messaging predominates on TikTok—A qualitative content analysis. *PloS One*, 17(11), e0267997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267997>
192. Mizutani, K., Miyata, M., Shiotani, H., Kameyama, T., & Takai, Y. (2021). Nectin-2 in general and in the brain. *Molecular And Cellular Biochemistry*, 477(1), 167-180. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04241-y>
193. Molina-Montes, E., Rodríguez-Barranco, M., Ching-López, A., Artacho, R., Huerta, J. M., Amiano, P., Lasheras, C., Moreno-Iribas, C., Jimenez-Zabala, A., Chirlaque, M., Barricarte, A., Luján-Barroso, L., Agudo, A., Jakszyn, P., Quirós, J. R., & Sánchez, M. J. (2022). Circadian clock gene variants and their link with chronotype, chrononutrition, sleeping patterns and obesity in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. *Clinical Nutrition*, 41(9), 1977-1990. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.07.027>
194. Monnereau, C., Jansen, P. W., Tiemeier, H., Jaddoe, V. W., & Felix, J. F. (2017). Influence of genetic variants associated with body mass index on eating behavior in childhood. *Obesity*, 25(4), 765-772. <https://doi.org/10.1002/oby.21778>
195. Montaña Blasco, M. M., & Jiménez-Morales, M. (2020). Soft Drinks and Sugar-Sweetened Beverages Advertising in Spain: Correlation between nutritional values and advertising discursive strategies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(7), 2335. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072335>
196. Mosites, E., Seeman, S., Fenaughty, A. M., Fink, K., Eichelberger, L., Holck, P., Thomas, T. K., Bruce, M. G., & Hennessy, T. W. (2019). Lack of in-home piped water and reported consumption of sugar-sweetened beverages among adults in rural Alaska. *Public Health Nutrition*, 23(5), 861-868. <https://doi.org/10.1017/s1368980019002477>
197. Mountjoy, K. G., Mortrud, M. T., Low, M. J., Simerly, R. B., & Cone, R. D. (1994). Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Molecular Endocrinology*, 8(10), 1298-1308. <https://doi.org/10.1210/mend.8.10.7854347>

198. Myles, S., Davison, D., Barrett, J., Stoneking, M., & Timpson, N. (2008). Worldwide population differentiation at disease-associated SNPs. *BMC Medical Genomics*, 1(1). <https://doi.org/10.1186/1755-8794-1-22>
199. Nakamura, K., Fuster, J. J., & Walsh, K. (2014). Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. *Journal Of Cardiology*, 63(4), 250-259. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.11.006>
200. Nambu, H., Fukushima, M., Hikichi, H., Inoue, T., Nagano, N., Tahara, Y., Nambu, T., Ito, J., Ogawa, Y., Ozaki, S., & Ohta, H. (2011). Characterization of metabolic phenotypes of mice lacking GPR61, an orphan G-protein coupled receptor. *Life Sciences*, 89(21-22), 765-772. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.09.002>
201. Namjou, B., Keddache, M., Marsolo, K., Wagner, M., Lingren, T., Cobb, B., Perry, C., Kennebeck, S., Holm, I. A., Li, R., Crimmins, N. A., Martin, L., Solti, I., Kohane, I. S., & Harley, J. B. (2013). EMR-linked GWAS study: investigation of variation landscape of loci for body mass index in children. *Frontiers In Genetics*, 4. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00268>
202. NCBI - National Center for Biotechnology Information (2024). [Consultado: febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>
203. Nordman, S., Abulaiti, A., Hilding, A., Långberg, E., Humphreys, K., Östenson, C., Efendic, S., & Gu, H. F. (2007). Genetic variation of the adenylyl cyclase 3 (AC3) locus and its influence on type 2 diabetes and obesity susceptibility in Swedish men. *International Journal Of Obesity*, 32(3), 407-412. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803742>
204. Nordquist, N., Göktürk, C., Comasco, E., Eensoo, D., Merenäkk, L., Veidebaum, T., Orelund, L., & Harro, J. (2009). The Transcription Factor TFAP2B Is Associated With Insulin Resistance and Adiposity in Healthy Adolescents. *Obesity*, 17(9), 1762-1767. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.83>

205. Norris, S. A., Frongillo, E. A., Black, M. M., Dong, Y., Fall, C., Lampl, M., Liese, A. D., Naguib, M., Prentice, A., Rochat, T., Stephensen, C. B., Tinago, C. B., Ward, K. A., Wrottesley, S. V., & Patton, G. C. (2022). Nutrition in adolescent growth and development. *Lancet*, 399(10320), 172-184. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01590-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01590-7)
206. O'Seaghda, C. M., Yang, Q., Glazer, N. L., Leak, T. S., Dehghan, A., Smith, A. V., Kao, W. L., Lohman, K., Hwang, S., Johnson, A. D., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., Chen, Y. I., Brown, E. M., Siscovick, D. S., Harris, T. B., Psaty, B. M., Coresh, J., Gudnason, V., . . . Köttgen, A. (2010). Common variants in the calcium-sensing receptor gene are associated with total serum calcium levels. *Human Molecular Genetics Online/Human Molecular Genetics*, 19(21), 4296-4303. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq342>
207. 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. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.5>
208. Olmedo, L., Luna, F. J., Zubrzycki, J., Dopazo, H., & Pellon-Maison, M. (2024). Associations Between rs9939609 FTO Polymorphism With Nutrient and Food Intake and Adherence to Dietary Patterns in an Urban Argentinian Population. *Journal Of The Academy Of Nutrition And Dietetics*. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2024.01.001>
209. Oyhenart, E. E., Luis, M. A., Torres, M. F., Forte, L. M., Garraza, M., Quintero, F. A., Sanchís, M. L. B., Navazo, B., Luna, M. E., & Cesani, M. F. (2021). El periurbano productivo de la ciudad de La Plata (Buenos Aires, Argentina). *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 23(1), 026. <https://doi.org/10.24215/18536387e026>
210. Oyhenart, E. E., Torres, M. F., Luis, M. A., Luna, M. E., Castro, L. E., Garraza, M., ... & Cesani, M. F. (2018). Comparative study of the nutritional status of children living in four counties of the province of Buenos Aires (Argentina), in the context of nutrition transition. *Salud Colectiva*, 14(3), 597-606.

211. Oyhenart, E. E., Dahinten, S. L., Alba, J., Alfaro Gómez, E. L., Bejarano, I., Cabrera, G., et al. (2008). Estado nutricional infanto juvenil en seis provincias de Argentina: variación regional. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 10.
212. Oyhenart, E. E., Orden, A. B., Forte, L. M., Torres, M. F., Luis, M. A., Quintero, F. A., & Cesani Rossi, M. F. (2005). Transición nutricional en tres ciudades con diferente complejidad urbano ambiental. *Revista argentina de antropología biológica*, 7.
213. Panadero-Pérez, N., Román, B. M. R., Joya-Barroso, M., & Román-Mata, S. S. (2019). Digital sedentarism as a precursor to the deterioration of health adolescents and young people. *Education, Sport, Health And Physical Activity (ESHPA)*, 3(3), 368-383. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7371645>
214. Park, K. S., Shin, H. D., Park, B. L., Cheong, H. S., Cho, Y. M., Lee, H. K., Lee, J., Lee, J., Oh, B., & Kimm, K. (2005). Polymorphisms in the leptin receptor (LEPR)—putative association with obesity and T2DM. *Journal Of Human Genetics*, 51(2), 85-91. <https://doi.org/10.1007/s10038-005-0327-8>
215. Pei, Y., Zhang, L., Liu, Y., Li, J., Shen, H., Liu, Y., Tian, Q., He, H., Wu, S., Ran, S., Han, Y., Hai, R., Lin, Y., Zhu, J., Zhu, X., Papasian, C. J., & Deng, H. (2013). Meta-analysis of genome-wide association data identifies novel susceptibility loci for obesity. *Human Molecular Genetics Online/Human Molecular Genetics*, 23(3), 820-830. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt464>
216. Pereira, A. R., & Oliveira, A. (2021). Dietary Interventions to Prevent Childhood Obesity: A Literature review. *Nutrients*, 13(10), 3447. <https://doi.org/10.3390/nu13103447>
217. Peterson, C. M., Su, H., Thomas, D. M., Heo, M., Golnabi, A. H., Pietrobelli, A., & Heymsfield, S. B. (2017). Tri-ponderal mass index vs body mass index in estimating body fat during adolescence. *JAMA pediatrics*, 171(7), 629-636.
218. Petrovski, S., & Goldstein, D. B. (2016). Unequal representation of genetic variation across ancestry groups creates healthcare inequality in the application of precision medicine. *Genome Biology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1016-y>

219. Planells-Ferrer, L., Urresti, J., Coccia, E., Galenkamp, K. M. O., Calleja-Yagüe, I., López-Soriano, J., Carriba, P., Barneda-Zahonero, B., Segura, M. F., & Comella, J. X. (2016). Fas apoptosis inhibitory molecules: more than death-receptor antagonists in the nervous system. *Journal Of Neurochemistry*, 139(1), 11-21. <https://doi.org/10.1111/jnc.13729>
220. Pont, S. J., Puhl, R. M., Cook, S., Slusser, W., & Obesity, S. O. (2017). Stigma experienced by children and adolescents with obesity. *Pediatrics*, 140(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3034>
221. Popejoy, A. B., & Fullerton, S. M. (2016). Genomics is failing on diversity. *Nature*, 538(7624), 161-164. <https://doi.org/10.1038/538161a>
222. Popkin BM. (2007). The world is fat. *Sci Am. Sep*;297(3):88-95. doi: 10.1038/scientificamerican0907-88. PMID: 17784629
223. Popkin, B. M., & Gordon-Larsen, P. (2004). The Nutrition Transition: Worldwide obesity dynamics and their Determinants. *International Journal of Obesity*, 28(S3), S2-S9. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802804>
224. Popkin, B. M., & Reardon, T. (2018). Obesity and the food system transformation in Latin America. *Obesity Reviews*, 19(8), 1028-1064. <https://doi.org/10.1111/obr.12694>
225. 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 Roma population. *American Journal Of Human Biology*, 26(5), 660-669. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22576>
226. Prado, C., Marrodán, D., Acevedo, P., & Carmenate, M. (2018). Girl Body Composition according to pubertal status. Methodology variation. *Anthropological Researches And Studies*, 8(1). <https://doi.org/10.26758/8.1.16>

227. Pulit, S. L., Stoneman, C., Morris, A. P., Wood, A. R., Glastonbury, C. A., Tyrrell, J., Yengo, L., Ferreira, T., Marouli, E., Ji, Y., Yang, J., Jones, S., Beaumont, R., Croteau-Chonka, D. C., Winkler, T. W., Hattersley, A. T., Loos, R. J. F., Hirschhorn, J. N., Visscher, P. M., . . . Lindgren, C. M. (2018). Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry. *Human Molecular Genetics Online/Human Molecular Genetics*, 28(1), 166-174. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy327>
228. Quetelet A (1869). *Physique sociale ou essai sur le développement des facultés de l'homme*. Vol.2. Bruselas: Mucquardt.
229. Ramalho, J. S., Tolmachova, T., Hume, A. N., McGuigan, A., Gregory-Evans, C. Y., Huxley, C., & Seabra, M. C. (2001). Chromosomal mapping, gene structure and characterization of the human and murine RAB27B gene. *BMC Genomic Data*, 2(1), 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-2-2>
230. Randall, J. C., Winkler, T. W., Kutalik, Z., Berndt, S. I., Jackson, A. U., Monda, K. L., Kilpeläinen, T. O., Esko, T., Mägi, R., Li, S., Workalemahu, T., Feitosa, M. F., Croteau-Chonka, D. C., Day, F. R., Fall, T., Ferreira, T., Gustafsson, S., Locke, A. E., Mathieson, I., . . . Zillikens, M. C. (2013). Sex-stratified Genome-wide Association Studies Including 270,000 Individuals Show Sexual Dimorphism in Genetic Loci for Anthropometric Traits. *PLOS Genetics*, 9(6), e1003500. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003500>
231. Ranzenhofer, L. M., Mayer, L. E., Davis, H. A., Mielke-Maday, H. K., McInerney, H., Korn, R., Gupta, N., Brown, A. J., Schebendach, J., Tanofsky-Kraff, M., Thaker, V., Chung, W. K., Leibel, R. L., Walsh, B. T., & Rosenbaum, M. (2019). The FTO Gene and Measured Food Intake in 5- to 10-Year-Old Children Without Obesity. *Obesity*, 27(6), 1023-1029. <https://doi.org/10.1002/oby.22464>
232. Rask-Andersen, M., Karlsson, T., Ek, W. E., & Johansson, Å. (2019). Genome-wide association study of body fat distribution identifies adiposity loci and sex-specific genetic effects. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08000-4>

233. Raskiliene, A., Smalinskiene, A., Kriaucioniene, V., Lesauskaite, V., & Petkeviciene, J. (2021). Associations of MC4R, LEP, and LEPR Polymorphisms with Obesity-Related Parameters in Childhood and Adulthood. *Genes*, 12(6), 949. <https://doi.org/10.3390/genes12060949>
234. Resende, C. M. M., Da Silva, H. A. M., Campello, C. P., Ferraz, L. A. A., De Lima, E. L. S., Beserra, M. A., Muniz, M. T. C., & Da Silva, L. M. P. (2021). Polymorphisms on rs9939609 FTO and rs17782313 MC4R genes in children and adolescent obesity: A systematic review. *Nutrition*, 91-92, 111474. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111474>
235. Ritchie, S. A., & Connell, J. M. C. (2007). The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *NMCD. Nutrition Metabolism And Cardiovascular Diseases*, 17(4), 319-326. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.07.005>
236. Roche, J., Isacco, L., Masurier, J., Pereira, B., Mouglin, F., Chaput, J., & Torgerson, D. (2020). Are obstructive sleep apnea and sleep improved in response to multidisciplinary weight loss interventions in youth with obesity? A systematic review and meta-analysis. *International Journal Of Obesity*, 44(4), 753-770. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0497-7>
237. Rohde, K., Keller, M., La Cour Poulsen, L., Rønningen, T., Stumvoll, M., Tönjes, A., Kovacs, P., Horstmann, A., Villringer, A., Blüher, M., & Böttcher, Y. (2019). (Epi)genetic regulation of CRTCL1 in human eating behaviour and fat distribution. *EBioMedicine*, 44, 476-488. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.050>
238. Rossetti, C., Cherix, A., Guiraud, L. F., & Cardinaux, J. (2022). New Insights Into the Pivotal Role of CREB-Regulated Transcription Coactivator 1 in Depression and Comorbid Obesity. *Frontiers In Molecular Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.810641>
239. Rossetti, C., Sciarra, D., Petit, J., Eap, C. B., Halfon, O., Magistretti, P. J., Boutrel, B., & Cardinaux, J. (2017). Gender-specific alteration of energy balance and circadian locomotor activity in the *Crtcl* knockout mouse model of depression. *Translational Psychiatry*, 7(12). <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0023-4>

240. Rouhani, M. H., Haghghatdoost, F., Surkan, P. J., & Azadbakht, L. (2016). Associations between dietary energy density and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition*, 32(10), 1037-1047. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.03.017>
241. Rubino, F., Puhl, R. M., Cummings, D. E., Eckel, R. H., Ryan, D. H., Mechanick, J. I., et al. (2020). Joint International Consensus Statement for Ending Stigma of Obesity. *Nature Medicine*, 26(4), 485-497. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0803-x>
242. Ruderman, A., Useglio, M., Ramallo, V., Paschetta, C., De Azevedo, S., Navarro, P., Trujillo-Jiménez, M. A., Morales, L., Pazos, B., Teodoroff, T., González-José, R., & Pérez, L. O. (2024). Influencia de variables genéticas y socio-ambientales en el exceso de peso en una muestra de la población de Puerto Madryn, Argentina. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 26(1), 073. <https://doi.org/10.24215/18536387e073>
243. Sahibdeen, V., Crowther, N. J., Soodyall, H., Hendry, L. M., Munthali, R. J., Hazelhurst, S., Choudhury, A., Norris, S. A., Ramsay, M., & Lombard, Z. (2018). Genetic variants in SEC16B are associated with body composition in black South Africans. *Nutrition & Diabetes*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0050-0>
244. Sánchez-Alvarez, M, Prado Martínez C, Marrodán Serrano M.D (2021) El síndrome metabólico en la población infantil y juvenil española. *Avances en Nutrición y Dietética*. Jesus Román Martínez Alvarez y Antonio Villarino Marín Editores. Fundación Alimentación Saludable. Editorial Punto Didot. ISBN 978-84-19038-77-7
245. Sánchez -Andres, A. (1992). *Correlaciones familiares de caracteres antropológicos en la población española* (Tesis doctoral, Universidad de Alcalá).
246. Schneeberger, M. (2019). Irx3, a new leader on obesity genetics. *EBioMedicine*, 39, 19-20. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.005>
247. Segura, X. C., & Segura, R. G. (2007). La transición nutricional en la España contemporánea: las variaciones en el consumo de pan, patatas y legumbres (1850-2000). *Investigaciones de historia económica*, 3(7), 69-100

248. Seral-Cortes, M., Sabroso-Lasa, S., De Miguel-Etayo, P., Gonzalez-Gross, M., Gesteiro, E., Molina-Hidalgo, C., De Henauw, S., Gottrand, F., Mavrogianni, C., Manios, Y., Plada, M., Widhalm, K., Kafatos, A., Erhardt, É., Meirhaeghe, A., Salazar-Tortosa, D., Ruiz, J., Moreno, L. A., Esteban, L. M., & Labayen, I. (2021). Development of a Genetic Risk Score to predict the risk of overweight and obesity in European adolescents from the HELENA study. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82712-4>
249. Shi, R., Lu, W., Tian, Y., & Wang, B. (2023). Intestinal SEC16B modulates obesity by regulating chylomicron metabolism. *Molecular Metabolism*, 70, 101693. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101693>
250. Shungin, D., Winkler, T. W., Croteau-Chonka, D. C., Ferreira, T., Locke, A. E., Mägi, R., Strawbridge, R. J., Pers, T. H., Fischer, K., Justice, A. E., Workalemahu, T., Wu, J. M. W., Buchkovich, M. L., Heard-Costa, N. L., Roman, T. S., Drong, A. W., Song, C., Gustafsson, S., Day, F. R., . . . Hallmans, G. (2015). New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*, 518(7538), 187-196. <https://doi.org/10.1038/nature14132>
251. Simpson, C. L., Lemmens, R., Miskiewicz, K., Broom, W. J., Hansen, V. K., Van Vught, P. W., Landers, J. E., Sapp, P., Van Den Bosch, L., Knight, J., Neale, B. M., Turner, M. R., Veldink, J. H., Ophoff, R. A., Tripathi, V. B., Beleza, A., Shah, M. N., Proitsi, P., Van Hoecke, A., . . . Al-Chalabi, A. (2008). Variants of the elongator protein 3 (ELP3) gene are associated with motor neuron degeneration. *Human Molecular Genetics Online/Human Molecular Genetics*, 18(3), 472-481. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn375>
252. Siri WE (1961). Body composition from fluid spaces and density. En: Brozek J, Henschel A, eds. *Techniques for measuring body composition*. Washington: National Academy of Sciences.
253. Smemo, S., Tena, J. J., Kim, K., Gamazon, E. R., Sakabe, N. J., Gómez-Marín, C., Aneas, I., Credidio, F. L., Sobreira, D. R., Wasserman, N. F., Lee, J. H., Puvion-Dutilleul, V., Tam, D., Shen, M., Son, J. E., Vakili, N. A., Sung, H., Naranjo, S., Acemel, R. D., . . . Nóbrega, M. A. (2014). Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3. *Nature*, 507(7492), 371-375. <https://doi.org/10.1038/nature13138>

254. Sobreira, D. R., Joslin, A. C., Zhang, Q., Williamson, I., Hansen, G. T., Farris, K. M., Sakabe, N. J., Sinnott-Armstrong, N., Bozek, G., Jensen-Cody, S. O., Flippo, K. H., Ober, C., Bickmore, W. A., Potthoff, M., Chen, M., Claussnitzer, M., Aneas, I., & Nóbrega, M. A. (2021). Extensive pleiotropism and allelic heterogeneity mediate metabolic effects of IRX3 and IRX5. *Science*, 372(6546), 1085-1091. <https://doi.org/10.1126/science.abf1008>
255. Speakman, J. R., Rance, K. A., & Johnstone, A. M. (2008). Polymorphisms of the FTO Gene Are Associated With Variation in Energy Intake, but not Energy Expenditure. *Obesity*, 16(8), 1961-1965. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.318>
256. Stergiakouli, E., Gaillard, R., Tavaré, J. M., Balthasar, N., Loos, R. J., Taal, H. R., Evans, D. M., Rivadeneira, F., St Pourcain, B., Uitterlinden, A. G., Kemp, J. P., Hofman, A., Ring, S. M., Cole, T. J., Jaddoe, V. W., Smith, G. D., & Timpson, N. J. (2014). Genome-wide association study of height-adjusted BMI in childhood identifies functional variant in ADCY3. *Obesity*, 22(10), 2252-2259. <https://doi.org/10.1002/oby.20840>
257. Stringer, S., Polderman, T. J. C., & Posthuma, D. (2017). Majority of human traits do not show evidence for sex-specific genetic and environmental effects. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09249-3>
258. Supti, D. A., Akter, F., Rahman, M. I., Munim, M. A., Tonmoy, M. I. Q., Tarin, R. J., Afroz, S., Reza, H. A., Yeasmin, R., Alam, M. R., & Hossain, M. S. (2024). Meta-analysis investigating the impact of the LEPR rs1137101 (A>G) polymorphism on obesity risk in Asian and Caucasian ethnicities. *Heliyon*, 10(6), e27213. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27213>
259. Tao, Y., Maegawa, H., Ugi, S., Ikeda, K., Nagai, Y., Egawa, K., Nakamura, T., Tsukada, S., Nishio, Y., Maeda, S., & Kashiwagi, A. (2006). The Transcription Factor AP-2 β Causes Cell Enlargement and Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes. *Endocrinology*, 147(4), 1685-1696. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1304>
260. Taylor, R. W., Grant, A. M., Williams, S. M., & Goulding, A. (2010). Sex Differences in Regional Body Fat Distribution From Pre- to Postpuberty. *Obesity*, 18(7), 1410-1416. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.399>

261. Temples, H. S., Willoughby, D., Holaday, B., Rogers, C., Wueste, D. E., Bridges, W. C., Saffery, R., & Craig, J. M. (2016). Breastfeeding and Growth of Children in the Peri/postnatal Epigenetic Twins Study (PETS). *Journal of Human Lactation*, 32(3), 481-488. <https://doi.org/10.1177/0890334416637594>
262. Teng, A., Jones, A., Mizdrak, A., Signal, L., Genç, M., & Wilson, N. (2019). Impact of sugar-sweetened beverage taxes on purchases and dietary intake: systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 20(9), 1187-1204. <https://doi.org/10.1111/obr.12868>
263. Thorleifsson, G., Walters, G. B., Gudbjartsson, D. F., Steinthorsdottir, V., Sulem, P., Helgadóttir, A., Styrkarsdóttir, U., Gretarsdóttir, S., Thorlacius, S., Jonsdóttir, I., Jonsdóttir, T., Olafsdóttir, E. J., Olafsdóttir, G. H., Jonsson, T., Jonsson, F., Borch-Johnsen, K., Hansen, T., Andersen, G., Jorgensen, T., . . . Stefansson, K. (2008). Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature Genetics*, 41(1), 18-24. <https://doi.org/10.1038/ng.274>
264. Timpson, N. J., Emmett, P. M., Frayling, T. M., Rogers, I., Hattersley, A. T., McCarthy, M. I., & Smith, G. D. (2008). The fat mass–and obesity-associated locus and dietary intake in children. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 88(4), 971-978. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.971>
265. Todendi, P. F., Klinger, E. I., Geraldo, A. C. R., Brixner, L., Reuter, C. P., Lindenau, J. D. R., Valim, A. R. M., & Fiegenbaum, M. (2018). Genetic risk score based on fat mass and obesity-associated, transmembrane protein 18 and fibronectin type III domain containing 5 polymorphisms is associated with anthropometric characteristics in South Brazilian children and adolescents. *British Journal Of Nutrition*, 121(1), 93-99. <https://doi.org/10.1017/s0007114518002738>
266. Torkamani, A., Wineinger, N. E., & Topol, E. J. (2018). The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nature Reviews. Genetics*, 19(9), 581-590. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0018-x>
267. Traglia, M., Bout, M., & Weiss, L. A. (2022). Sex-heterogeneous SNPs disproportionately influence gene expression and health. *PLOS Genetics*, 18(5), e1010147. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010147>

268. Tyrrell, J., Jones, S. E., Beaumont, R. N., Astley, C. M., Lovell, R., Yaghootkar, H., et al. (2016). Height, body mass index, and socioeconomic status: mendelian randomisation study in UK Biobank. *The BMJ*, i582. <https://doi.org/10.1136/bmj.i582>
269. Urs, S., Venkatesh, D., Tang, Y., Henderson, T., Yang, X., Friesel, R. E., Rosen, C. J., & Liaw, L. (2010). Sproutyl is a critical regulatory switch of mesenchymal stem cell lineage allocation. *The FASEB Journal*, 24(9), 3264-3273. <https://doi.org/10.1096/fj.10-155127>
270. Valette, M., Bellisle, F., Carette, C., Poitou, C., Dubern, B., Paradis, G., Hercberg, S., Muzard, L., Clément, K., & Czernichow, S. (2012). Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review. *International Journal Of Obesity*, 37(8), 1027-1035. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.169>
271. Van Der Klaauw, A. A., & Farooqi, I. S. (2015). The Hunger Genes: Pathways to Obesity. *Cell*, 161(1), 119-132. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.008>
272. Varela-Moreiras, G., Ruiz, E., Valero, T., Ávila, J. M., & del Pozo, S. (2013). The Spanish diet: an update. *Nutrición Hospitalaria* 28(5), 13-20.
273. Verduci, E., Banderali, G., Barberi, S., Radaelli, G., Lops, A., Betti, F., Riva, E., & Giovannini, M. (2014). Epigenetic Effects of Human Breast Milk. *Nutrients*, 6(4), 1711-1724. <https://doi.org/10.3390/nu6041711>
274. Vilhjálmsón, B. J., Yang, J., Finucane, H. K., Gusev, A., Lindström, S., Ripke, S., Genovese, G., Loh, P., Bhatia, G., Do, R., Hayeck, T., Won, H., Kathiresan, S., Pato, M., Pato, C., Tamimi, R., Stahl, E., Zaitlen, N., Pasaniuc, B., . . . Escott-Price, V. (2015). Modeling Linkage Disequilibrium Increases Accuracy of Polygenic Risk Scores. *American Journal Of Human Genetics*, 97(4), 576-592. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.09.001>
275. Vogrinc, D., Goričar, K., & Dolžan, V. (2021). Genetic Variability in Molecular Pathways Implicated in Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review. *Frontiers In Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.646901>

276. Wang, Z., Emmerich, A., Pilon, N. J., Moore, T., Hemerich, D., Cornelis, M. C., Mazzaferro, E., Broos, S., Ahluwalia, T. S., Bartz, T. M., Bentley, A. R., Bielak, L. F., Chong, M., Chu, A. Y., Berry, D., Dorajoo, R., Dueker, N. D., Kasbohm, E., Feenstra, B., . . . Kolcic, I. (2022). Genome-wide association analyses of physical activity and sedentary behavior provide insights into underlying mechanisms and roles in disease prevention. *Nature Genetics*, 54(9), 1332-1344. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01165-1>
277. Wang, X., Chen, S., Zhang, Y., & Xu, C. (2018). Olfactomedin-4 in digestive diseases: A mini-review. *World Journal Of Gastroenterology*, 24(17), 1881-1887. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i17.1881>
278. Wang, J., Mei, H., Chen, W., Jiang, Y., Sun, W., Li, F., Fu, Q., & Jiang, F. (2011). 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. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.218>
279. Wang, Z., Li, V., Chan, G. C. K., Phan, T., Nudelman, A. S., Xia, Z., & Storm, D. R. (2009). Adult Type 3 adenylyl Cyclase-Deficient mice are obese. *PloS One*, 4(9), e6979. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006979>
280. Wardle, J., Carnell, S., Haworth, C. M., & Plomin, R. (2008). Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 87(2), 398-404. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.2.398>
281. Warner, E. T., Jiang, L., Adjei, D. N., Turman, C., Gordon, W., Wang, L., Tamimi, R., Kraft, P., & Lindström, S. (2021). A Genome-Wide Association Study of Childhood Body Fatness. *Obesity*, 29(2), 446-453. <https://doi.org/10.1002/oby.23070>
282. Warrington, N. M., Howe, L. D., Paternoster, L., Kaakinen, M., Herrala, S., Huikari, V., Wu, Y. Y., Kemp, J. P., Timpson, N. J., Pourcain, B. S., Smith, G. D., Tilling, K., Jarvelin, M., Pennell, C. E., Evans, D. M., Lawlor, D. A., Briollais, L., & Palmer, L. J. (2015). A genome-wide association study of body mass index across early life and childhood. *International Journal Of Epidemiology*, 44(2), 700-712. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv077>

283. Weihrauch-Blüher, S., Schwarz, P., & Klusmann, J. (2019). Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism*, 92, 147-152. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.001>
284. Weiner JS, Lourie JA (1981). *Practical human biology*. Londres: Academic Press
285. Welsh, J. A., Karpen, S. J., & Vos, M. B. (2013). Increasing Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among United States Adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *The Journal of Pediatrics*, 162(3), 496-500.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.08.043>
286. Wen, W., Cho, Y., Zheng, W., Dorajoo, R., Kato, N., Qi, L., Chen, C., Delahanty, R. J., Okada, Y., Tabara, Y., Gu, D., Zhu, D., Haiman, C. A., Mo, Z., Gao, Y., Saw, S., Go, M., Takeuchi, F., Chang, L., . . . Shu, X. (2012). Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians. *Nature Genetics*, 44(3), 307-311. <https://doi.org/10.1038/ng.1087>
287. Wiegand, S., Keller, K., Röbl, M., L'Allemand, D., Reinehr, T., Widhalm, K., & Holl, R. W. (2010). Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16 390 overweight or obese children and adolescents. *International Journal of Obesity*, 34(10), 1468-1474. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.106>
288. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, Berndt SI, Elliott AL, Jackson AU, Lamina C, Lettre G, Lim N, Lyon HN, McCarroll SA, Papadakis K, Qi L, Randall JC, Roccacasecca RM...et al. (2009) Genetic Investigation of ANthropometric Traits Consortium. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature Genetics*. 41(1):25-34. <https://doi.org/10.1038/ng.287>
289. Winkler, T. W., Justice, A. E., Graff, M., Barata, L., Feitosa, M. F., Chu, S., Czajkowski, J., Esko, T., Fall, T., Kilpeläinen, T. O., Lu, Y., Mägi, R., Mihailov, E., Pers, T. H., Rieger, S., Teumer, A., Ehret, G. B., Ferreira, T., Heard-Costa, N. L., . . . Tachmazidou, I. (2015). The Influence of Age and Sex on Genetic Associations with Adult Body Size and Shape: A Large-Scale Genome-Wide Interaction Study. *PLOS Genetics*, 11(10), e1005378. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005378>

290. WMA - World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013, 310, 2191–2194.
291. WOF - World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023. <https://data.worldobesity.org/publications>
292. Wu, L., Ma, F., Zhao, X., Zhang, M., 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. <https://doi.org/10.1155/2019/9145452>
293. Wu, L., Shen, C., Ahmed, M. S., Östenson, C., & Gu, H. F. (2016). Adenylate cyclase 3: a new target for anti-obesity drug development. *Obesity Reviews*, 17(9), 907-914. <https://doi.org/10.1111/obr.12430>
294. Wu, L., Xi, B., Zhang, M., Shen, Y., Zhao, X., Cheng, H., Hou, D., Sun, D., Ott, J., Wang, X., & Mi, J. (2010). Associations of Six Single Nucleotide Polymorphisms in Obesity-Related Genes With BMI and Risk of Obesity in Chinese Children. *Diabetes*, 59(12), 3085-3089. <https://doi.org/10.2337/db10-0273>
295. Xi, B., Shen, Y., Reilly, K. H., Zhao, X., Cheng, H., Hou, D., Wang, X., & Mi, J. (2013). Sex-dependent associations of genetic variants identified by GWAS with indices of adiposity and obesity risk in a Chinese children population. *Clinical Endocrinology*, 79(4), 523-528. <https://doi.org/10.1111/cen.12091>
296. Yaghoobkar, H., Lotta, L. A., Tyrrell, J., Smit, R. A., Jones, S. E., Donnelly, L., Beaumont, R., Campbell, A., Tuke, M. A., Hayward, C., Ruth, K. S., Padmanabhan, S., Jukema, J. W., Palmer, C. C., Hattersley, A., Freathy, R. M., Langenberg, C., Wareham, N. J., Wood, A. R., . . . Frayling, T. M. (2016). Genetic Evidence for a Link Between Favorable Adiposity and Lower Risk of Type 2 Diabetes, Hypertension, and Heart Disease. *Diabetes*, 65(8), 2448-2460. <https://doi.org/10.2337/db15-1671>
297. Yang, L., Bovet, P., Liu, Y., Zhao, M., Ma, C., Liang, Y., & Xi, B. (2017). Consumption of Carbonated Soft Drinks Among Young Adolescents Aged 12 to 15 Years in 53 Low- and Middle-Income Countries. *American Journal of Public Health*, 107(7), 1095-1100. <https://doi.org/10.2105/ajph.2017.303762>

298. Yerges-Armstrong, L. M., Chai, S., O'Connell, J. R., Curran, J. E., Blangero, J., Mitchell, B. D., Shuldiner, A. R., & Damcott, C. M. (2016). Gene Expression Differences Between Offspring of Long-Lived Individuals and Controls in Candidate Longevity Regions: Evidence for PAPP2 as a Longevity Gene. *The Journals Of Gerontology. Series A, Biological Sciences And Medical Sciences*, 71(10), 1295-1299. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv212>
299. Zannolli, R., Chiarelli, F., & Morgese, G. (1995). Influence of age, sex, and BMI on waist-to-thigh circumference ratio in children. *Annals Of Human Biology*, 22(2), 123-129. <https://doi.org/10.1080/03014469500003782>
300. Zanquetta, M. M., Corrêa-Giannella, M. L., Monteiro, M. B., & Villares, S. M. (2010). Body weight, metabolism and clock genes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-53>
301. Zhang, Y., Chen, L., Zhu, J., Liu, H., Xu, L., Wu, Y., He, C., & Song, Y. (2023). Minor alleles of FTO rs9939609 and rs17817449 polymorphisms confer a higher risk of type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia, but not coronary artery disease in a Chinese Han population. *Frontiers In Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1249070>
302. Zhou, F., Tian, G., Cui, Y., He, S., & Yan, Y. (2023). Development of genome-wide association studies on childhood obesity and its indicators: A scoping review and enrichment analysis. *Pediatric Obesity*, 18(12). <https://doi.org/10.1111/ijpo.13077>

LISTADO DE ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

%GC – Porcentaje de Grasa Corporal

AGB – Área Grasa del Brazo

AMB – Área Muscular del Brazo

ATB – Área Total del Brazo

DXA- Absorciometría de rayos X de energía dual

EC – Ectomorfia

EN – Endomorfia

ENPE – Estudio Nutricional de la Población Española.

FAO – Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (*Food and Agriculture Organization*)

FTO – Gen asociado a la masa grasa y obesidad (*Fat Mass and Obesity associated*)

GWAS – Estudio de Asociación de Genoma Completo (*Genome Wide Association Study*)

H-W – Equilibrio Hardy-Weimberg

IAB – Índice Adiposo Braquial

ICM – Índice de Cintura-Muslo

ICT – Índice de Cintura-Talla

IMC – Índice de Masa Corporal

IMT – Índice de Masa Triponderal

ME – Mesomorfia

NCBI- *National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information* .

ODS – Objetivos de Desarrollo Sostenible

OMS – Organización Mundial de la Salud

PB – Perímetro del brazo

PBC – Perímetro del brazo contraído

PCAD – Perímetro de Cadera

PCU – Perímetro del Cuello

PMUS – Perímetro del Muslo

PPA – Perímetro de la Pantorrilla

PRGA – Puntuación de Riesgo Genético específica de Argentina

PRGE – Puntuación de Riesgo Genético específica de España

PRGT – Puntuación de Riesgo Genético Total

PUC – Perímetro de Cintura Umbilical

SNP – Polimorfismo de un Sólo Nucleótido (*Single Nucleotide Polimorphism*)

ANEXOS

ANEXO 1: Consentimiento informado y encuesta a rellenar por los tutores de los escolares.



Hoja Informativa del Proyecto de Investigación 2017/RM06: “La alimentación y la actividad física clave para la prevención de la obesidad en escolares predispuestos genéticamente”

Nos dirigimos a ti para informarte sobre este Proyecto de Investigación en el que te invitamos a participar con nosotros. Antes de nada, para que decidas si quieres colaborar o no, vamos a explicarte en qué consiste y qué tendrás que hacer. Si tienes cualquier duda, pregúntanos todo lo que necesites hasta que tengas claro tu papel.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA: Tu participación en este proyecto es decisión tuya y es totalmente voluntaria. Aunque aceptes colaborar con nosotros, debes saber que en cualquier momento puedes decidir no seguir participando sin que haya ningún perjuicio para ti.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO: Esta investigación pretende conocer el estilo de vida de los escolares participantes en el estudio. Para ello durante el horario escolar, un día vamos a hacerte una encuesta donde te preguntaremos cuestiones tales como: cómo sueles alimentarte en tu día a día, si realizas actividad física extraescolar, así como el tipo de actividades que realizas en tu tiempo de ocio, separando el tiempo de juego activo (pelota, bici, bailar, patinar, etc.), de las actividades sedentarias (tiempo de TV, dispositivos electrónicos, transporte, etc).

Además, te tomaremos una serie de medidas antropométricas sencillas (altura, peso, algunos pliegues, perímetros y diámetros del cuerpo) que no suponen ninguna molestia. Por último, solicitamos tu permiso para extraerte una muestra genética a través de la saliva. Para ello, emplearemos un bastoncillo que debemos frotarte sobre la cara interna de tu mejilla durante unos segundos. Después lo mandaremos en un sobre a un laboratorio para que lo analicen. Tardaremos en torno a 15-20 minutos contigo en total, y se realizará durante el horario de clase. Te informamos que todos los datos son anónimos y que la muestra genética será quemada tras obtener los resultados en el laboratorio.

Para que conozcas algo más sobre el estudio, te informamos que con esta investigación se pretende conocer si los participantes, todos escolares entre 6 y 16 años, presentan predisposición genética a la obesidad, así como analizar en qué medida la alimentación, los hábitos de actividad física y el sedentarismo pueden influir sobre la condición nutricional y la salud.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Tu participación no supone ningún riesgo ni para tu salud ni para tu intimidad. Si quieres tener tus resultados, puedes solicitarlos para que te los enviemos a casa.

CONFIDENCIALIDAD: El tratamiento de los datos se realizará de forma anónima, de tal forma que te asignaremos un código para distinguirte sin utilizar tu nombre real. Sólo tendrán acceso a la información los investigadores involucrados en el proyecto.

INFORMACIÓN DE CONTACTO: para cualquier información adicional, duda o sugerencia pueden dirigirse a:

Dra. María Dolores Marrodán Serrano

Directora del Grupo de Investigación EPINUT (<http://epinut.ucm.es>)
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

Hoja de

**Consentimiento de Participación en el Proyecto de Investigación
2017/RM06: “La alimentación y la actividad física clave para la
prevención de la obesidad en escolares predispuestos genéticamente”**

Yo (Nombre y Apellidos)

Confirmando que:

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento.
- He podido ponerme en contacto con los investigadores responsables para realizar cuántas preguntas me surgieran sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de retirar este consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin perjuicios.
- Se que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y sólo serán usados para fines de investigación.

Por consiguiente, acepto participar en este estudio y doy mi consentimiento para el uso de mis datos en el estudio detallado en la hoja de información.

Firma del participante:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador responsable:

Nombre:

Fecha:

Deseo recibir mis resultados.

¡¡¡MUCHAS GRACIAS POR SU COOPERACIÓN!!!

Anexo 2: Perfil antropométrico de las dimensiones directas e indicadores de composición corporal por grupos de edad (≤ 10 años y ≥ 11 años) para la serie argentina y española.

Tabla 1. Perfil antropométrico de las dimensiones directas para los sujetos con edades entre los 6 y los 10 años en la serie argentina

Variables	<u>Varones</u> (N= 99)	<u>Mujeres</u> (N=101)	Dimorfismo sexual
	<u>Media \pm D.E.</u>	<u>Media \pm D.E.</u>	
Peso (kg)	33,73 \pm 11,61	30,98 \pm 9,87	U= 4211,50 p = 0,054
Estatura (cm)*	131,12 \pm 9,93	128,74 \pm 10,67	t= 1,64 p = 0,103
Talla sentado (cm)	70,92 \pm 4,61	69,19 \pm 5,24	U= 3843,00 p= 0,006
Pl. bicipital (mm)	10,22 \pm 6,29	10,39 \pm 4,80	U= 4530,50 p=0,251
Pl. tricipital (mm)	15,68 \pm 7,18	16,27 \pm 6,18	U= 4562,50 p= 0,285
Pl. subescapular (mm)	11,76 \pm 8,00	12,24 \pm 7,34	U= 4475,00 p= 0,242
Pl. suprailíaco (mm)	12,61 \pm 9,24	13,54 \pm 8,05	U= 4299,50 p= 0,109
PCU (cm)	29,14 \pm 2,62	27,81 \pm 2,61	U= 3464,50 p <0,001
PB (cm)	20,94 \pm 3,57	20,33 \pm 3,03	U= 4523,50 p= 0,294
PUC (cm)	66,60 \pm 11,40	64,57 \pm 10,02	U= 4487,50 p= 0,211
PCAD (cm)	75,10 \pm 10,29	72,24 \pm 8,96	U= 4149,00 p= 0,038

*Variable con distribución normal; D.E.: Desviación estándar.

PCU: Perímetro del cuello; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; PCAD: Perímetro de la Cadera. En negrita valores significativos ($p \leq 0,05$).

Tabla 2. Perfil antropométrico de las dimensiones directas para los sujetos con edades entre los 11 y los 16 años en la serie argentina

Variables	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>	Dimorfismo sexual
	(N= 43)	(N=39)	
	Media ± D.E.	Media ± D.E.	
Peso (kg)	50,35 ± 14,57	49,93 ± 10,56	U= 775,00 p = 0,556
Estatura (cm)*	153,01 ± 10,95	149,27 ± 7,57	t = 1,82 p = 0,073
Talla sentado (cm)	81,34 ± 6,72	81,00 ± 7,07	U= 803,50 p= 0,745
Pl. bicipital (mm)	11,53 ± 5,80	12,87 ± 4,55	U= 687,50 p=0,160
Pl. tricipital (mm)	16,86 ± 7,13	18,97 ± 5,65	U= 621,00 p= 0,043
Pl. subescapular (mm)	14,91 ± 8,15	17,46 ± 6,49	U= 593,00 p=0,022
Pl. suprailiáco (mm)	16,67 ± 8,72	18,69 ± 7,44	U= 671,50 p=0,121
PCU (cm)	32,17 ± 2,52	31,21 ± 2,60	U= 650,50 p=0,081
PB (cm)	23,98 ± 3,60	24,25 ± 3,10	U= 762,00 p= 0,477
PUC (cm)	75,60 ± 12,00	74,86 ± 10,77	U= 807,00 p=0,770
PCAD (cm)	86,90 ± 10,71	88,44 ± 8,78	U= 691,00 p=0,171

*Variable con distribución normal; D.E.: Desviación estándar.

PCU: Perímetro del cuello; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; PCAD: Perímetro de la Cadera.

En negrita valores significativos (p<0,05).

Tabla 3. Indicadores de composición corporal para los sujetos con edades entre los 6 y los 10 años en la serie argentina.

Variables	<u>Varones</u> (N= 99)	<u>Mujeres</u> (N= 101)	Dimorfismo sexual
	Media ± D.E.	Media ± D.E.	
IMC (kg/m ²)	19,23 ± 4,53	18,25 ± 3,28	U= 4406,00 p = 0,147
IMT (kg/m ³)	14,65 ± 3,18	14,15 ± 2,03	U = 4704,00 p = 0,470
ICT	0,507 ± 0,064	0,501 ± 0,058	U= 4847,50 p= 0,710
ICC	0,884 ± 0,048	0,892 ± 0,058	U= 4431,50 p=0,165
∑ pliegues	50,47 ± 29,58	52,55 ± 24,69	U= 4374,00 p=0,192
%GC	26,11 ± 8,66	26,62 ± 9,19	U= 4732,00 p=0,677
Masa Grasa (kg)	9,67 ± 6,67	8,97 ± 5,69	U= 4634,00 p=0,509
Masa Libre de Grasa (kg)	24,17 ± 5,34	22,10 ± 4,90	U= 3686,00 p=0,003
ATB (cm ²)	35,90 ± 13,17	33,62 ± 10,36	U= 4523,50 p=0,294
AMB (cm ²)	20,68 ± 4,88	18,72 ± 4,67	U= 3904,00 p=0,010
AGB (cm ²)	15,23 ± 9,37	14,90 ± 7,23	U= 4773,00 p=0,663
IAB*	39,70 ± 10,75	42,66 ± 10,60	t= -1,96 p= 0,052
Endomorfia	4,80 ± 2,14	5,19 ± 1,86	U= 4232,00 p= 0,098
Ectomorfia	1,89 ± 1,36	1,95 ± 1,20	U= 4713,00 p=0,484

*Variable con distribución normal; D.E.: Desviación estándar;

IMC: Índice de Masa Corporal; IMT: Índice de Masa Triponderal; ICT: Índice Cintura-Talla; ICC: Índice Cintura-Cadera; ∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; ATB: Área Total del Brazo; AMB: Área Magra del Brazo; AGB: Área Grasa del Brazo; IAB: Índice Adiposo Braquial.

En negrita valores significativos (p<0,05).

Tabla 4. Indicadores de composición corporal para los sujetos con edades entre los 11 y los 16 años en la serie argentina

Variables	<u>Varones</u> (N= 43)	<u>Mujeres</u> (N= 39)	Dimorfismo sexual
	Media ± D.E.	Media ± D.E.	
IMC (kg/m ²)	21,19 ± 4,14	22,32 ± 4,20	U= 666,00 p = 0,109
IMT (kg/m ³)	13,85 ± 2,51	14,97 ± 2,97	U = 600,00 p = 0,027
ICT	0,494 ± 0,067	0,501 ± 0,067	U= 767,00 p= 0,507
ICC	0,868 ± 0,061	0,845 ± 0,071	U= 634,00 p=0,058
∑ pliegues	59,98 ± 28,23	68,00 ± 21,52	U= 620,00 p=0,042
%GC	27,00 ± 6,62	31,48 ± 5,72	U= 498,00 p=0,002
Masa Grasa (kg)	14,06 ± 6,84	16,18 ± 5,65	U= 600,00 p=0,027
Masa Libre de Grasa (kg)	36,28 ± 8,83	33,75 ± 5,43	U= 715,00 p=0,252
ATB (cm ²)	46,78 ± 15,36	47,55 ± 12,13	U= 762,00 p=0,477
AMB (cm ²)	28,22 ± 7,57	26,89 ± 5,44	U= 763,50 p=0,486
AGB (cm ²)	18,56 ± 10,12	20,66 ± 8,04	U= 640,50 p=0,066
IAB*	38,07 ± 10,30	42,33 ± 7,37	t=-2,13 p=0,036
Endomorfia	5,08 ± 1,87	5,90 ± 1,46	U= 589,00 p= 0,021
Ectomorfia	2,27 ± 1,29	1,67 ± 1,20	U= 597,50 p=0,025

*Variable con distribución normal; D.E.: Desviación estándar;

IMC: Índice de Masa Corporal; IMT: Índice de Masa Triponderal; ICT: Índice Cintura-Talla; ICC: Índice Cintura-Cadera; ∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; ATB: Área Total del Brazo; AMB: Área Magra del Brazo; AGB: Área Grasa del Brazo; IAB: Índice Adiposo Braquial.

En negrita valores significativos (p<0,05).

Tabla 5. Perfil antropométrico de las dimensiones directas para los sujetos con edades entre los 6 y los 10 años en la serie española.

Variables	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>	Dimorfismo sexual
	Media ± D.E.	Media ± D.E.	
Peso (kg)	33,74 ± 10,65	34,90 ± 8,20	U= 4950,00 p = 0,099
Estatura (cm)*	134,79 ± 10,34	136,87 ± 9,44	U= 5412,50 p=0,218
Talla sentado (cm)	71,09 ± 5,21	71,58 ± 4,88	U=5266,50 p=0,503
Pl. bicipital (mm)	8,02 ± 4,86	8,79 ± 3,86	U=4622,50 p=0,018
Pl. tricipital (mm)	12,72 ± 6,27	13,93 ± 5,06	U=4649,00 p=0,021
Pl. subescapular (mm)	9,21 ± 6,51	10,31 ± 4,99	U=4401,00 p=0,004
Pl. suprailíaco (mm)	10,70 ± 7,97	11,54 ± 6,80	U=4933,00 p=0,091
Pl. pantorrilla	13,34 ± 6,46	14,99 ± 5,92	U= 4463,00 p=0,015
PCU (cm)	28,47 ± 2,31	28,00 ± 2,52	U= 1746,00 p=0,315
PB (cm)	20,94 ± 3,75	21,50 ± 3,07	U=4735,00 p=0,034
PUC (cm)	65,26 ± 10,64	64,16 ± 8,18	U=5683,50 p=0,953
PCAD (cm)	71,68 ± 10,19	73,45 ± 7,79	U=4795,00 p=0,047
Per. muslo (cm)	39,42 ± 7,65	40,19 ± 5,25	U=2050,00 p=0,109
Per. pantorrilla (cm)	28,51 ± 4,01	29,10 ± 3,50	U=5006,50 p=0,126
Diám. húmero (cm)	5,45 ± 0,630	5,35 ± 0,482	U=5355,50 p=0,440
Diám. fémur (cm)	8,26 ± 0,951	7,98 ± 0,580	U=4785,50 p=0,440

*Variable con distribución normal; D.E.: Desviación estándar.

PCU: Perímetro del cuello; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; PCAD: Perímetro de la Cadera.

En negrita valores significativos (p<0,05).

Tabla 6. Perfil antropométrico de las dimensiones directas para los sujetos con edades entre los 11 y los 16 años en la serie española

Variables	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>	<u>Dimorfismo sexual</u>
	Media ± D.E.	Media ± D.E.	
Peso (kg)	51,06 ± 13,16	49,89 ± 11,95	U=8508,00 p=0,470
Estatura (cm)	155,36 ± 11,34	155,79 ± 8,52	U=8535,00 p=0,496
Talla sentado (cm)	79,61 ± 5,85	80,85 ± 5,20	U=7537,00 p=0,030
Pl. bicipital (mm)	9,68 ± 5,32	9,56 ± 4,51	U=8612,50 p=0,577
Pl. tricipital (mm)	14,76 ± 6,77	15,66 ± 6,07	U=7924,50 p=0,101
Pl. subescapular (mm)	11,96 ± 7,31	12,30 ± 6,39	U=8077,50 p=0,161
Pl. suprailíaco (mm)	15,16 ± 8,68	14,18 ± 7,01	U=8689 p=0,662
Pl. pantorrilla (mm)	16,35 ± 8,00	17,89 ± 6,64	U=7465,00 p=0,018
PCU (cm)*	31,73 ± 2,74	30,22 ± 2,32	U=1179,50 p=0,006
Per. brazo relajado (cm)	24,62 ± 3,85	24,07 ± 3,38	U=8297,00 p=0,335
Per. brazo contraído (cm)	25,49 ± 3,83	24,78 ± 3,43	U=7856,50 p=0,174
PUC (cm)	75,38 ± 11,29	70,52 ± 8,88	U=6766,50 p=0,001
PCAD (cm)	84,30 ± 10,00	84,85 ± 9,43	U=8505,00 p=0,467
Per. muslo (cm)	47,26 ± 6,80	49,00 ± 7,38	U=3184,00 p=0,125
Per. pantorrilla (cm)	33,39 ± 3,80	32,79 ± 3,69	U=8020,50 p=0,161
Diám. húmero (cm)	6,08 ± 0,61	5,76 ± 0,481	U=5432,50 p <0,001
Diám. fémur (cm)	9,10 ± 0,78	8,52 ± 0,790	U=4681,50 p < 0,001

*Variable con distribución normal; D.E.: Desviación estándar.

PCU: Perímetro del cuello; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; PCAD: Perímetro de la Cadera.

En negrita valores significativos (p<0,05).

Tabla 7. Indicadores de composición corporal para los sujetos con edades entre los 6 y los 10 años en la serie española.

Variables	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>	<u>Dimorfismo sexual</u>
	Media ± D.E.	Media ± D.E.	
IMC (kg/m ²)	18,19 ± 3,53	18,42 ± 2,78	U= 4949,50 p= 0,099
IMT (kg/m ³)	13,47 ± 2,17	13,48 ± 1,94	U= 5469,50 p= 0,601
ICT	0,483 ± 0,059	0,469 ± 0,052	U= 5027,50 p= 0,138
ICC	0,910 ± 0,064	0,873 ± 0,058	U= 3937,00 p= < 0,001
ICM*	1,66 ± 0,166	1,60 ± 0,174	U= 1838,50 p= 0,014
∑ pliegues	40,66 ± 24,39	44,57 ± 19,24	U= 4615,00 p= 0,017
%GC	22,84 ± 8,12	23,53 ± 8,73	U= 5438,00 p= 0,554
Masa Grasa (kg)	8,42 ± 5,78	8,71 ± 4,74	U= 5174,00 p= 0,244
Masa Libre de Grasa (kg)	25,32 ± 5,38	26,19 ± 4,54	U= 5063,00 p= 0,160
ATB (cm ²)	35,99 ± 13,75	37,51 ± 10,26	U= 4735,00 p= 0,034
AMB (cm ²)	23,24 ± 6,45	23,69 ± 5,75	U= 5189,50 p= 0,258
AGB (cm ²)	12,76 ± 8,24	13,82 ± 6,03	U= 4613,50 p= 0,017
IAB*	32,98 ± 9,60	35,68 ± 9,09	U= 4702,50 p= 0,029
Endomorfia	3,89 ± 1,89	4,33 ± 1,72	U= 4753,00 p= 0,038
Mesomorfia	4,38 ± 1,60	3,41 ± 1,39	U= 3357,50 p= < 0,001
Ectomorfia	2,46 ± 1,38	2,39 ± 1,42	U= 5469,00 p= 0,600

*Variable con distribución normal; D.E.: Desviación estándar;

IMC: Índice de Masa Corporal; IMT: Índice de Masa Triponderal; ICT: Índice Cintura-Talla; ICC: Índice Cintura-Cadera; ∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; ATB: Área Total del Brazo; AMB: Área Magra del Brazo; AGB: Área Grasa del Brazo; IAB: Índice Adiposo Braquial.

En negrita valores significativos (p≤0,05).

Tabla 8. Indicadores de composición corporal para los sujetos con edades entre los 11 y los 16 años en la serie española.

Variables	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>	<u>Dimorfismo sexual</u>
	Media ± D.E.	Media ± D.E.	
IMC (kg/m ²)	20,94 ± 4,11	20,3 [≤] 7 ± 3,74	U= 8427,00 p = 0,395
IMT (kg/m ³)	13,51 ± 2,67	13,07 ± 2,29	U= 8219,00 p = 0,239
ICT	0,486 ± 0,069	0,453 ± 0,050	U= 6465,00 p < 0,001
ICC	0,892 ± 0,061	0,833 ± 0,061	U= 4463,50 p= < 0,001
ICM	1,62 ± 0,202	1,46 ± 0,117	U= 1612,00 p < 0,001
∑ pliegues	51,56 ± 25,98	51,70 ± 21,97	U= 8491,50 p= 0,454
%GC	24,59 ± 7,29	27,65 ± 6,52	U= 6818,00 p= 0,001
Masa Grasa (kg)	12,99 ± 6,14	14,11 ± 5,98	U= 7740,00 p= 0,053
Masa Libre de Grasa (kg)	38,07 ± 8,88	35,78 ± 6,86	U= 7774,00 p= 0,060
ATB (cm ²)	49,40 ± 15,74	47,01 ± 13,42	U= 8297,00 p= 0,335
AMB (cm ²)	32,40 ± 9,08	29,56 ± 6,83	U= 7395,00 p= 0,017
AGB (cm ²)	16,99 ± 9,49	17,45 ± 8,45	U= 8209,00 p= 0,270
IAB*	32,85 ± 10,69	35,65 ± 8,34	U= 7433,50 p= 0,020
Endomorfia	4,40 ± 1,97	4,48 ± 1,67	U= 8483,00 p= 0,446
Mesomorfia	3,44 ± 1,73	1,79 ± 1,26	U= 3551,00 p < 0,001
Ectomorfia	2,57 ± 1,58	2,79 ± 1,51	U= 8233,50 p= 0,248

*Variable con distribución normal; D.E.: Desviación estándar;

IMC: Índice de Masa Corporal; IMT: Índice de Masa Triponderal; ICT: Índice Cintura-Talla; ICC: Índice Cintura-Cadera; ∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; ATB: Área Total del Brazo; AMB: Área Magra del Brazo; AGB: Área Grasa del Brazo; IAB: Índice Adiposo Braquial.

En negrita valores significativos (p<0,05).

ANEXO 3. Frecuencias genotípicas para cada uno de los polimorfismos de un solo nucleótido analizado comparada entre la serie argentina y española.

Tabla 1. Frecuencias genotípicas para cada uno de los polimorfismos de un solo nucleótido analizado para Argentina y España y su comparativa.

SNP	País	Frecuencias genotípicas (%)			Chi cuadrado <i>P-valor</i>
		Homocigoto sin alelo riesgo (%)	Heterocigoto (%)	Homocigoto alelo riesgo (%)	
rs1137101 LEPR	Argentina	33,3	46,5	20,2	X ² =0,175 p=0,916
	España	33,1	47,9	19,0	
rs543874 SEC16B	Argentina	61,0	34,8	4,3	X ² =6,61 p=0,037
	España	70,2	27,6	2,1	
rs7550711 GPR61	Argentina	95,1	0,0	4,9	X ² =0,099 p=0,753
	España	97,5	0,0	2,5	
rs6548238 TMEM18	Argentina	79,1	19,5	1,4	X ² =5,71 p=0,058
	España	71,1	27,1	1,9	
rs4854349 TMEM18	Argentina	1,4	23,8	74,8	X ² =5,37 p=0,068
	España	2,8	30,7	66,6	
rs7566605 INSIG2	Argentina	53,2	37,9	8,9	X ² =6,28 p=0,043
	España	44,0	43,5	12,5	
rs13387838 ADAM23	Argentina	96,3	3,4	0,3	X ² =1,18 p=0,554
	España	96,8	32,0	0,0	
rs11676272 ADCY3	Argentina	41,1	45,0	13,8	X ² =11,31 p=0,003
	España	28,8	50,9	20,2	
rs6738627 COBLL1	Argentina	67,0	26,2	6,7	X ² =35,56 p<0,001
	España	42,9	46,9	10,1	
rs1801725 CASR	Argentina	86,5	12,1	1,4	X ² =20,06 p<0,001
	España	71,8	26,4	1,8	
rs10938397 GNPDA2	Argentina	35,8	45,0	19,1	X ² =1,98 p=0,372
	España	31,8	50,4	17,9	
rs1801260 CLOCK	Argentina	66,3	29,4	4,3	X ² =13,58 p=0,001
	España	53,6	36,9	9,4	
rs987237 TFAP2B	Argentina	37,6	45,0	17,4	X ² =76,62 p<0,001
	España	69,6	27,9	2,5	
rs7804463 EXOC4	Argentina	48,6	43,3	8,2	X ² =50,63 p<0,001
	España	23,6	53,4	23,0	
rs13253111 ELP3	Argentina	20,9	51,8	27,3	X ² =2,23 p=0,327
	España	26,1	48,8	25,2	
rs944990 FAM120A OS	Argentina	56,4	36,9	6,7	X ² =2,97 p=0,227
	España	49,9	43,0	7,1	
rs3829849 LMX1B	Argentina	59,6	33,0	7,4	X ² =23,57 p=0,001
	España	39,9	48,2	12,0	
rs10887741 PAPSS2	Argentina	37,6	47,9	14,5	X ² =4,10 p=0,129
	España	45,7	41,4	12,9	
rs7132908 FAIM2	Argentina	60,6	33,0	6,4	X ² =33,18 p=0,001
	España	38,0	47,2	14,7	
rs7138803 FAIM2	Argentina	61,3	32,3	6,4	X ² =27,94 p=0,001
	España	42,4	42,6	15,1	

rs12429545 OLFM4	Argentina	52,8	38,7	8,5	X ² =38,18 p=0,001
	España	74,1	23,5	2,4	
rs693839 SPRY2	Argentina	46,5	46,1	7,4	X ² =3,47 p=0,176
	España	44,5	43,6	12,0	
rs8036270 GABRG3	Argentina	25,5	52,1	22,3	X ² =0,213 p=0,899
	España	23,9	53,1	23	
rs1558902 FTO	Argentina	58,2	36,2	5,7	X ² =49,38 p≤0,001
	España	34,8	44,7	20,5	
rs17817449 FTO	Argentina	57,1	36,5	6,4	X ² =38,95 p≤0,001
	España	36,5	44,0	19,5	
rs9939609 FTO	Argentina	56,0	37,6	6,4	X ² =37,25 p≤0,001
	España	36,5	43,8	19,8	
rs1421085 FTO	Argentina	58,2	36,2	5,7	X ² =47,39 p≤0,001
	España	34,4	44,5	21,2	
rs3751723 IRX3	Argentina	51,8	37,9	10,3	X ² =8,64 p=0,013
	España	39,9	47,5	12,6	
rs4788099 TUFM	Argentina	22,7	46,1	31,2	X ² =50,02 p≤0,001
	España	45,1	43,3	11,7	
rs6567160 MC4R	Argentina	79,1	19,1	1,8	X ² =26,13 p≤0,001
	España	59,8	36,5	3,7	
rs8092503 RAB27B	Argentina	55,7	38,3	6,0	X ² =10,16 p=0,006
	España	68,1	28,2	3,7	
Rs6857 NECTIN2	Argentina	1,4	24,5	74,1	X ² =12,64 p=0,002
	España	0,6	13,8	85,6	
rs757318 CRTCL	Argentina	35,1	46,8	18,1	X ² =20,45 p≤0,001
	España	20,2	50,6	29,1	
rs3761445 PLA2G6	Argentina	31,2	47,5	21,3	X ² =2,53 p=0,283
	España	32,8	50,9	16,3	

SNP: Polimorfismo de un Sólo Nucleótido (*Single Nucleotide Polimorphism*)

ANEXO 4. Comparación de los promedios de las variables antropométricas analizadas en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones y en las mujeres para todos los SNPs en equilibrio de Hardy-Weinberg para la serie argentina.

Tabla 1. Comparación de los promedios de los pliegues adiposos en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie argentina para todos los SNPs analizados.

Varones argentinos		Pl. bicipital	Pl. tricipital	Pl.subescapular	Pl.suprailíaco
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	10,76 ± 6,15	16,10 ± 7,67	12,76 ± 8,40	13,57 ± 9,11
	Al menos 1	10,548 ± 6,19	16,00 ± 6,92	12,70 ± 8,07	13,98 ± 9,36
	<i>p</i> -valor	0,752	0,787	0,706	0,767
rs543874 SEC16B	Sin alelo	10,64 ± 6,86	15,86 ± 7,59	12,59 ± 8,67	13,88 ± 10,13
	Al menos 1	10,57 ± 5,09	16,31 ± 6,61	12,81 ± 7,48	13,74 ± 8,00
	<i>p</i> -valor	0,470	0,446	0,455	0,568
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	8,59 ± 4,78	13,45 ± 6,21	10,00 ± 6,27	10,14 ± 6,52
	Al menos 1	11,14 ± 6,37	16,70 ± 7,26	13,42 ± 8,45	14,79 ± 9,62
	<i>p</i> -valor	0,031	0,022	0,024	0,018
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	10,08 ± 6,21	15,62 ± 7,15	12,06 ± 7,91	12,69 ± 8,93
	Al menos 1	11,28 ± 6,06	16,55 ± 7,19	13,52 ± 8,44	15,23 ± 9,50
	<i>p</i> -valor	0,110	0,318	0,207	0,078
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	9,71 ± 5,36	14,59 ± 5,85	11,08 ± 6,65	11,92 ± 7,79
	Al menos 1	11,27 ± 6,62	17,06 ± 7,83	13,89 ± 8,94	15,20 ± 9,98
	<i>p</i> -valor	0,156	0,103	0,053	0,045
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	10,94 ± 5,92	16,28 ± 6,56	12,40 ± 7,45	14,30 ± 9,28
	Al menos 1	10,46 ± 6,29	15,92 ± 7,47	12,87 ± 8,51	13,61 ± 9,27
	<i>p</i> -valor	0,491	0,506	0,873	0,528
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	10,65 ± 6,49	16,06 ± 7,33	12,90 ± 8,02	14,33 ± 9,44
	Al menos 1	10,56 ± 5,43	15,98 ± 6,85	12,30 ± 8,52	12,78 ± 8,83
	<i>p</i> -valor	0,686	0,923	0,428	0,393
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	9,83 ± 6,44	14,66 ± 7,25	11,26 ± 8,28	12,47 ± 9,88
	Al menos 1	11,15 ± 5,98	16,94 ± 7,01	13,68 ± 8,00	14,74 ± 8,82
	<i>p</i> -valor	0,79	0,029	0,012	0,037
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	10,98 ± 6,10	16,22 ± 6,82	12,89 ± 8,46	13,84 ± 9,18
	Al menos 1	10,22 ± 5,74	15,72 ± 7,03	12,51 ± 7,85	13,59 ± 9,17
	<i>p</i> -valor	0,458	0,691	0,893	0,747
rs13253111 ELP3	Sin alelo	10,32 ± 7,36	15,06 ± 8,21	12,00 ± 9,18	12,87 ± 10,35
	Al menos 1	10,70 ± 5,81	16,30 ± 6,85	12,92 ± 7,87	14,11 ± 8,95
	<i>p</i> -valor	0,307	0,152	0,290	0,267
rs944990 FAM120AOS	Sin alelo	10,62 ± 4,98	16,08 ± 6,04	13,01 ± 7,41	13,87 ± 7,96
	Al menos 1	10,62 ± 7,38	15,98 ± 8,37	12,36 ± 9,01	13,80 ± 10,67
	<i>p</i> -valor	0,249	0,313	0,172	0,284
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	10,44 ± 5,56	15,88 ± 6,70	12,54 ± 7,34	13,79 ± 8,62
	Al menos 1	10,87 ± 6,92	16,25 ± 7,79	12,97 ± 9,23	13,90 ± 10,12
	<i>p</i> -valor	0,802	0,997	0,744	0,724
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	10,71 ± 6,82	16,71 ± 8,02	12,62 ± 8,10	13,73 ± 8,91
	Al menos 1	10,58 ± 5,86	15,72 ± 6,74	12,76 ± 8,22	13,89 ± 9,44
	<i>p</i> -valor	0,772	0,588	0,896	0,902
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	11,60 ± 6,54	16,99 ± 7,12	13,76 ± 8,34	15,50 ± 9,35
	Al menos 1	9,42 ± 5,47	14,88 ± 7,09	11,43 ± 7,78	11,81 ± 8,76
	<i>p</i> -valor	0,024	0,048	0,046	0,008
rs7138803	Sin alelo	11,37 ± 6,39	16,72 ± 7,00	13,44 ± 8,23	15,06 ± 9,24

FAIM2	Al menos 1	9,62 ± 5,73	15,13 ± 7,33	11,73 ± 8,01	12,21 ± 9,07
	<i>p-valor</i>	0,052	0,094	0,115	0,032
rs12429545 OLFM4	Sin alelo	10,94 ± 7,15	15,95 ± 7,90	12,70 ± 9,03	13,71 ± 10,10
	Al menos 1	10,22 ± 4,65	16,14 ± 6,16	12,74 ± 6,94	14,00 ± 8,12
	<i>p-valor</i>	0,733	0,406	0,371	0,408
rs693839 SPRY2	Sin alelo	11,11 ± 7,02	16,02 ± 8,07	13,06 ± 8,93	14,57 ± 10,14
	Al menos 1	10,23 ± 5,39	16,05 ± 6,39	12,44 ± 7,51	13,25 ± 8,49
	<i>p-valor</i>	0,802	0,419	0,922	0,626
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	10,15 ± 5,43	15,09 ± 6,09	11,52 ± 6,25	13,39 ± 7,57
	Al menos 1	10,79 ± 6,34	16,33 ± 7,49	13,12 ± 8,67	14,04 ± 9,74
	<i>p-valor</i>	0,853	0,650	0,638	0,934
rs1558902 FTO	Sin alelo	9,88 ± 5,45	15,12 ± 6,40	11,41 ± 7,40	12,90 ± 8,68
	Al menos 1	11,52 ± 6,85	17,15 ± 7,89	14,33 ± 8,79	14,98 ± 9,84
	<i>p-valor</i>	0,176	0,157	0,46	0,190
rs17817449 FTO	Sin alelo	9,88 ± 5,49	15,10 ± 6,44	11,35 ± 7,43	12,83 ± 8,71
	Al menos 1	11,49 ± 6,80	17,14 ± 7,83	14,36 ± 8,72	15,03 ± 9,77
	<i>p-valor</i>	0,168	0,141	0,033	0,151
rs9939609 FTO	Sin alelo	9,92 ± 5,51	15,20 ± 6,43	11,42 ± 7,45	12,93 ± 8,72
	Al menos 1	11,42 ± 6,77	17,00 ± 7,85	14,23 ± 8,72	14,88 ± 9,78
	<i>p-valor</i>	0,202	0,219	0,050	0,218
rs1421085 FTO	Sin alelo	9,88 ± 5,45	15,11 ± 6,40	11,41 ± 7,40	12,90 ± 8,68
	Al menos 1	11,52 ± 6,85	17,16 ± 7,89	14,33 ± 8,79	14,98 ± 9,84
	<i>p-valor</i>	0,176	0,157	0,046	0,190
rs3751723 IRX3	Sin alelo	10,95 ± 6,43	15,98 ± 7,19	12,46 ± 8,20	14,07 ± 9,55
	Al menos 1	10,22 ± 5,84	16,20 ± 7,21	13,08 ± 8,21	13,45 ± 8,95
	<i>p-valor</i>	0,560	0,745	0,484	0,857
rs4788099 TUFM	Sin alelo	10,00 ± 7,16	15,14 ± 7,64	12,55 ± 9,99	13,59 ± 10,49
	Al menos 1	10,78 ± 5,89	16,27 ± 7,05	12,76 ± 7,66	13,90 ± 8,95
	<i>p-valor</i>	0,214	0,270	0,562	0,672
rs6567160 MC4R	Sin alelo	10,18 ± 5,72	15,68 ± 6,90	11,89 ± 7,53	12,93 ± 8,62
	Al menos 1	11,77 ± 7,12	16,97 ± 7,81	14,95 ± 9,38	16,23 ± 10,47
	<i>p-valor</i>	0,274	0,401	0,055	0,093
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	11,03 ± 6,82	16,44 ± 7,81	13,31 ± 8,87	14,47 ± 9,94
	Al menos 1	10,13 ± 5,25	15,55 ± 6,30	12,00 ± 7,19	13,06 ± 8,34
	<i>p-valor</i>	0,749	0,693	0,658	0,653
rs757318 CRTC1	Sin alelo	10,18 ± 7,20	14,98 ± 7,90	12,80 ± 9,82	13,47 ± 10,74
	Al menos 1	10,85 ± 5,55	16,59 ± 6,71	12,67 ± 7,16	14,03 ± 8,41
	<i>p-valor</i>	0,096	0,032	0,401	0,275
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	10,36 ± 5,03	15,43 ± 6,30	11,37 ± 6,58	11,82 ± 6,83
	Al menos 1	10,79 ± 6,44	16,19 ± 7,40	13,07 ± 8,50	14,41 ± 9,72
	<i>p-valor</i>	0,834	0,830	0,447	0,347

D.E.: Desviación estándar.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 2. Comparación de los promedios de los pliegues adiposos en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en las mujeres de la serie argentina para todos los SNPs analizados.

Mujeres argentinas		Pl. bicipital	Pl. tricipital	Pl.subescapular	Pl.suprailíaco
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	10,29 ± 4,47	15,78 ± 5,77	13,04 ± 8,03	14,22 ± 9,31
	Al menos 1	11,45 ± 5,00	17,61 ± 6,25	14,00 ± 7,21	13,35 ± 7,63
	<i>p-valor</i>	0,211	0,079	0,244	0,203
rs543874 SEC16B	Sin alelo	10,63 ± 4,50	16,30 ± 5,99	12,99 ± 7,23	13,97 ± 7,73
	Al menos 1	11,85 ± 5,34	18,25 ± 6,26	14,88 ± 7,79	16,69 ± 8,72
	<i>p-valor</i>	0,202	0,100	0,136	0,080
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	11,06 ± 5,03	16,76 ± 6,16	13,55 ± 7,53	14,64 ± 7,95
	Al menos 1	11,13 ± 4,19	17,97 ± 6,08	14,23 ± 7,33	16,23 ± 9,04
	<i>p-valor</i>	0,636	0,426	0,500	0,398
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	11,13 ± 4,92	16,89 ± 6,33	13,56 ± 6,84	14,80 ± 7,48
	Al menos 1	11,03 ± 4,80	17,16 ± 5,98	13,84 ± 8,13	15,18 ± 8,93
	<i>p-valor</i>	0,952	0,504	0,765	0,950
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	10,75 ± 5,33	16,70 ± 6,79	13,39 ± 8,61	15,00 ± 9,71
	Al menos 1	11,30 ± 4,50	17,24 ± 5,69	13,90 ± 6,62	14,98 ± 7,05
	<i>p-valor</i>	0,289	0,529	0,194	0,543
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	10,02 ± 4,33	15,83 ± 5,74	12,63 ± 7,06	14,19 ± 7,99
	Al menos 1	11,74 ± 5,05	17,77 ± 6,30	14,36 ± 7,68	15,49 ± 8,32
	<i>p-valor</i>	0,054	0,095	0,148	0,328
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	11,23 ± 4,75	16,69 ± 5,80	13,77 ± 7,08	15,01 ± 7,42
	Al menos 1	10,80 ± 5,04	17,62 ± 6,74	13,56 ± 8,19	14,94 ± 9,49
	<i>p-valor</i>	0,440	0,539	0,551	0,530
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	11,21 ± 5,12	17,54 ± 6,63	14,04 ± 8,05	14,42 ± 8,46
	Al menos 1	11,00 ± 4,71	16,72 ± 5,85	13,49 ± 7,14	15,32 ± 8,06
	<i>p-valor</i>	0,864	0,696	0,924	0,377
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	10,93 ± 4,65	17,24 ± 5,91	13,55 ± 7,06	14,51 ± 7,39
	Al menos 1	11,36 ± 5,12	16,83 ± 6,51	13,97 ± 8,04	15,79 ± 9,06
	<i>p-valor</i>	0,589	0,680	0,947	0,538
rs13253111 ELP3	Sin alelo	11,18 ± 4,74	16,86 ± 6,17	14,50 ± 7,92	16,71 ± 9,05
	Al menos 1	11,05 ± 4,89	17,06 ± 6,16	13,49 ± 7,37	14,55 ± 7,94
	<i>p-valor</i>	0,834	0,822	0,555	0,249
rs944990 FAM120AOS	Sin alelo	10,63 ± 4,96	15,93 ± 6,16	13,26 ± 7,50	13,96 ± 7,82
	Al menos 1	11,69 ± 4,65	18,53 ± 5,83	14,29 ± 7,44	16,37 ± 8,55
	<i>p-valor</i>	0,118	0,011	0,306	0,088
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	11,35 ± 5,02	13,37 ± 6,30	13,81 ± 7,89	15,43 ± 8,73
	Al menos 1	10,65 ± 4,57	16,46 ± 5,90	13,50 ± 6,80	14,26 ± 7,25
	<i>p-valor</i>	0,437	0,495	0,964	0,568
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	10,33 ± 4,99	16,41 ± 6,67	12,18 ± 7,46	13,66 ± 8,73
	Al menos 1	11,66 ± 4,68	17,49 ± 5,70	14,86 ± 7,31	16,03 ± 7,64
	<i>p-valor</i>	0,067	0,210	0,008	0,030
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	10,73 ± 4,48	16,69 ± 5,99	13,05 ± 7,23	14,45 ± 7,49
	Al menos 1	11,77 ± 5,48	17,68 ± 6,43	14,96 ± 7,85	16,04 ± 9,41
	<i>p-valor</i>	0,364	0,295	0,184	0,398
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	10,97 ± 4,49	16,90 ± 5,92	13,45 ± 7,23	15,02 ± 7,59
	Al menos 1	11,29 ± 5,51	17,25 ± 6,60	14,17 ± 7,96	14,92 ± 9,31
	<i>p-valor</i>	0,989	0,713	0,752	0,713
rs12429545 OLFM4	Sin alelo	10,97 ± 4,82	17,09 ± 6,07	13,30 ± 7,21	14,24 ± 7,17
	Al menos 1	11,19 ± 4,90	16,96 ± 6,26	14,09 ± 7,48	15,74 ± 9,10

	<i>p-valor</i>	0,693	0,965	0,612	0,506
rs693839 SPRY2	Sin alelo	10,47 ± 4,43	16,69 ± 5,66	13,29 ± 7,06	14,46 ± 7,82
	Al menos 1	11,65 ± 5,18	17,33 ± 6,59	14,07 ± 7,86	15,49 ± 8,55
	<i>p-valor</i>	0,287	0,735	0,641	0,535
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	11,43 ± 5,29	17,70 ± 6,70	13,68 ± 7,91	15,92 ± 8,45
	Al menos 1	10,98 ± 4,71	16,81 ± 5,96	13,76 ± 7,35	14,73 ± 8,11
	<i>p-valor</i>	0,911	0,536	0,776	0,376
rs1558902 FTO	Sin alelo	11,34 ± 5,07	16,79 ± 6,36	13,87 ± 7,70	15,40 ± 8,47
	Al menos 1	10,67 ± 4,48	17,39 ± 5,82	13,41 ± 7,14	14,33 ± 7,77
	<i>p-valor</i>	0,395	0,517	0,871	0,487
rs17817449 FTO	Sin alelo	11,24 ± 5,09	16,60 ± 6,30	13,68 ± 7,69	15,14 ± 8,40
	Al menos 1	10,84 ± 4,50	17,66 ± 5,89	13,71 ± 7,20	14,75 ± 7,94
	<i>p-valor</i>	0,642	0,281	0,811	0,831
rs9939609 FTO	Sin alelo	11,89 ± 5,14	16,46 ± 6,29	13,54 ± 7,72	15,00 ± 8,43
	Al menos 1	10,93 ± 4,44	17,81 ± 5,89	13,91 ± 7,16	14,97 ± 7,92
	<i>p-valor</i>	0,859	0,166	0,567	0,930
rs1421085 FTO	Sin alelo	11,34 ± 5,07	16,79 ± 6,36	13,87 ± 7,70	15,40 ± 8,47
	Al menos 1	10,67 ± 4,48	17,39 ± 5,82	13,41 ± 7,14	14,33 ± 7,77
	<i>p-valor</i>	0,395	0,517	0,871	0,487
rs3751723 IRX3	Sin alelo	11,81 ± 5,63	17,67 ± 7,21	14,88 ± 8,34	15,86 ± 8,56
	Al menos 1	10,46 ± 4,00	16,47 ± 5,06	12,70 ± 6,54	14,26 ± 7,86
	<i>p-valor</i>	0,207	0,374	0,255	0,245
rs4788099 TUFM	Sin alelo	11,29 ± 4,49	16,97 ± 6,05	13,71 ± 6,24	14,41 ± 6,76
	Al menos 1	11,01 ± 4,98	17,04 ± 6,20	13,69 ± 7,86	15,17 ± 8,63
	<i>p-valor</i>	0,567	0,881	0,563	0,951
rs6567160 MC4R	Sin alelo	10,79 ± 4,76	16,55 ± 6,06	13,29 ± 7,44	14,61 ± 8,15
	Al menos 1	12,90 ± 5,19	20,00 ± 6,05	16,25 ± 7,49	17,35 ± 8,44
	<i>p-valor</i>	0,108	0,024	0,069	0,148
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	10,87 ± 4,73	16,90 ± 6,15	13,81 ± 7,54	15,26 ± 8,98
	Al menos 1	11,39 ± 5,04	17,25 ± 6,21	13,66 ± 7,46	14,78 ± 7,09
	<i>p-valor</i>	0,590	0,939	0,946	0,950
rs757318 CRTC1	Sin alelo	11,54 ± 4,83	16,90 ± 5,99	14,88 ± 8,40	16,10 ± 9,20
	Al menos 1	10,82 ± 4,86	17,09 ± 6,25	13,03 ± 6,86	14,36 ± 7,55
	<i>p-valor</i>	0,396	0,749	0,270	0,373
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	11,06 ± 3,78	17,41 ± 5,46	15,06 ± 6,91	15,00 ± 6,52
	Al menos 1	11,08 ± 5,14	16,91 ± 6,35	13,29 ± 7,61	14,98 ± 8,64
	<i>p-valor</i>	0,748	0,518	0,126	0,663

D.E.: Desviación estándar.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 3. Comparación de los promedios de los perímetros en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie argentina

Varones argentinos		PCU	PB	PUC	PCAD
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	29,52 ± 2,78	21,75 ± 3,92	68,78 ± 12,04	77,83 ± 12,00
	Al menos 1	30,34 ± 2,99	21,92 ± 3,80	69,61 ± 12,44	79,12 ± 11,61
	<i>p</i> -valor	0,129	0,593	0,660	0,602
rs543874 SEC16B	Sin alelo	30,08 ± 3,22	21,76 ± 4,15	68,79 ± 13,31	78,14 ± 12,59
	Al menos 1	30,05 ± 2,52	22,03 ± 3,38	70,14 ± 10,77	79,60 ± 10,44
	<i>p</i> -valor	0,628	0,325	0,203	0,273
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	28,68 ± 2,20	20,25 ± 3,11	64,62 ± 10,45	74,33 ± 9,80
	Al menos 1	30,42 ± 3,00	22,27 ± 3,90	70,53 ± 12,44	79,79 ± 11,95
	<i>p</i> -valor	0,003	0,009	0,014	0,014
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	29,92 ± 2,98	21,51 ± 4,03	68,07 ± 12,14	77,50 ± 11,87
	Al menos 1	30,23 ± 2,89	22,30 ± 3,55	70,85 ± 12,34	80,11 ± 11,46
	<i>p</i> -valor	0,577	0,088	0,145	0,119
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	29,47 ± 2,52	20,92 ± 3,18	66,92 ± 9,85	76,29 ± 9,46
	Al menos 1	30,48 ± 3,15	22,54 ± 4,12	71,02 ± 13,52	80,36 ± 12,88
	<i>p</i> -valor	0,072	0,027	0,106	0,129
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	30,76 ± 2,93	22,56 ± 3,97	71,73 ± 12,72	81,76 ± 12,35
	Al menos 1	29,72 ± 2,89	21,52 ± 3,73	68,13 ± 11,92	77,15 ± 11,15
	<i>p</i> -valor	0,037	0,093	0,076	0,024
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	30,15 ± 3,04	21,97 ± 3,75	69,74 ± 12,40	79,16 ± 11,90
	Al menos 1	29,88 ± 2,71	21,64 ± 4,03	68,43 ± 12,07	77,64 ± 11,39
	<i>p</i> -valor	0,677	0,480	0,495	0,468
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	29,65 ± 2,84	21,04 ± 3,60	66,68 ± 11,63	75,88 ± 11,47
	Al menos 1	30,32 ± 2,99	22,38 ± 3,91	71,02 ± 12,44	80,47 ± 11,61
	<i>p</i> -valor	0,125	0,027	0,027	0,006
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	29,98 ± 3,02	21,83 ± 4,22	69,68 ± 12,66	78,56 ± 11,91
	Al menos 1	30,14 ± 2,90	21,81 ± 3,45	68,94 ± 11,89	78,56 ± 11,33
	<i>p</i> -valor	0,789	0,526	0,891	0,826
rs13253111 ELP3	Sin alelo	30,28 ± 3,35	21,40 ± 4,09	68,74 ± 14,72	77,17 ± 12,83
	Al menos 1	30,00 ± 2,82	22,00 ± 3,76	69,49 ± 11,56	79,09 ± 11,42
	<i>p</i> -valor	0,937	0,220	0,277	0,164
rs944990 FAM120AOS	Sin alelo	30,30 ± 2,56	21,97 ± 3,21	69,76 ± 10,37	79,56 ± 10,03
	Al menos 1	29,77 ± 3,33	21,73 ± 4,50	68,79 ± 14,30	77,60 ± 13,50
	<i>p</i> -valor	0,092	0,203	0,185	0,093
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	29,97 ± 2,67	21,69 ± 3,47	69,03 ± 11,27	78,66 ± 11,36
	Al menos 1	30,19 ± 3,29	22,10 ± 4,29	69,71 ± 13,60	78,69 ± 12,29
	<i>p</i> -valor	0,979	0,733	1,00	0,985
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	30,13 ± 2,90	22,22 ± 4,11	70,26 ± 13,61	80,13 ± 12,83
	Al menos 1	30,03 ± 2,97	21,70 ± 3,70	68,89 ± 11,64	78,00 ± 11,17
	<i>p</i> -valor	0,820	0,644	0,764	0,394
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	30,51 ± 2,91	22,57 ± 4,08	71,70 ± 12,74	80,97 ± 12,15
	Al menos 1	29,52 ± 2,89	21,00 ± 3,34	66,42 ± 11,07	75,88 ± 10,61
	<i>p</i> -valor	0,041	0,018	0,005	0,013
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	30,40 ± 2,87	22,46 ± 3,88	71,25 ± 12,37	80,61 ± 11,94
	Al menos 1	29,61 ± 2,98	21,07 ± 3,65	66,77 ± 11,74	76,10 ± 11,00
	<i>p</i> -valor	0,096	0,024	0,011	0,024
rs12429545 OLFM4	Sin alelo	30,23 ± 3,19	22,28 ± 4,32	69,53 ± 13,25	79,30 ± 13,07
	Al menos 1	29,85 ± 2,59	21,34 ± 3,07	69,07 ± 11,00	77,89 ± 9,81
	<i>p</i> -valor	0,681	0,383	0,783	0,834
rs693839	Sin alelo	30,20 ± 3,03	22,21 ± 3,88	70,14 ± 12,97	79,42 ± 11,73

SPRY2	Al menos 1	29,95 ± 2,87	21,59 ± 3,79	68,67 ± 11,71	78,08 ± 11,75
	<i>p-valor</i>	0,788	0,297	0,560	0,388
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	29,93 ± 3,05	21,43 ± 3,43	68,58 ± 11,38	78,34 ± 11,69
	Al menos 1	30,12 ± 2,92	22,00 ± 3,97	69,60 ± 12,61	78,82 ± 11,83
	<i>p-valor</i>	0,840	0,776	0,979	0,992
rs1558902 FTO	Sin alelo	29,92 ± 2,97	21,39 ± 3,93	68,40 ± 10,88	77,76 ± 10,34
	Al menos 1	30,22 ± 2,90	22,44 ± 4,26	70,44 ± 13,77	79,79 ± 13,20
	<i>p-valor</i>	0,524	0,189	0,603	0,576
rs17817449 FTO	Sin alelo	29,92 ± 2,99	21,36 ± 3,41	68,31 ± 10,92	77,67 ± 10,38
	Al menos 1	30,23 ± 2,88	22,46 ± 4,23	70,52 ± 13,68	79,86 ± 13,11
	<i>p-valor</i>	0,490	0,148	0,501	0,497
rs9939609 FTO	Sin alelo	29,95 ± 2,99	21,41 ± 3,40	68,45 ± 10,92	77,89 ± 10,27
	Al menos 1	30,18 ± 2,88	22,39 ± 4,23	70,33 ± 13,67	79,58 ± 13,21
	<i>p-valor</i>	0,616	0,224	0,622	0,690
rs1421085 FTO	Sin alelo	29,92 ± 2,97	21,39 ± 3,39	68,41 ± 10,88	77,76 ± 10,34
	Al menos 1	30,23 ± 2,90	22,44 ± 4,26	70,44 ± 13,77	79,79 ± 13,20
	<i>p-valor</i>	0,524	0,189	0,603	0,576
rs3751723 IRX3	Sin alelo	30,08 ± 2,79	21,89 ± 3,96	69,91 ± 12,60	79,02 ± 11,93
	Al menos 1	30,01 ± 3,16	21,83 ± 3,71	68,61 ± 11,95	78,11 ± 11,58
	<i>p-valor</i>	0,748	0,864	0,690	0,718
rs4788099 TUFM	Sin alelo	30,50 ± 3,57	22,31 ± 4,53	69,13 ± 13,62	79,93 ± 12,98
	Al menos 1	29,95 ± 2,76	21,75 ± 3,64	69,37 ± 11,96	78,35 ± 11,41
	<i>p-valor</i>	0,641	0,557	0,721	0,542
rs6567160 MC4R	Sin alelo	29,64 ± 2,59	21,49 ± 3,73	68,07 ± 11,61	77,24 ± 11,09
	Al menos 1	31,18 ± 3,48	22,86 ± 3,96	72,62 ± 13,44	82,45 ± 12,63
	<i>p-valor</i>	0,023	0,030	0,028	0,011
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	30,35 ± 3,03	22,15 ± 3,98	69,75 ± 13,13	79,38 ± 12,20
	Al menos 1	29,71 ± 2,80	21,52 ± 3,65	68,80 ± 11,20	77,81 ± 11,14
	<i>p-valor</i>	0,163	0,362	0,892	0,474
rs757318 CRTC1	Sin alelo	30,27 ± 3,30	22,06 ± 4,47	69,44 ± 14,39	79,14 ± 12,70
	Al menos 1	29,95 ± 2,74	21,76 ± 3,47	69,26 ± 11,07	78,43 ± 11,23
	<i>p-valor</i>	0,870	0,842	0,437	0,991
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	29,59 ± 2,69	20,96 ± 3,59	68,05 ± 11,36	77,01 ± 11,37
	Al menos 1	30,19 ± 3,00	22,09 ± 3,89	69,69 ± 12,55	79,13 ± 11,86
	<i>p-valor</i>	0,336	0,135	0,552	0,463

D.E.: Desviación estándar; PCU: Perímetro del cuello; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; PCAD: Perímetro de la Cadera.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 4. Comparación de los promedios de los perímetros en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en las mujeres de la serie argentina

Mujeres argentinas		PCU	PB	PUC	PCAD
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	28,17 ± 2,95	20,69 ± 3,71	65,16 ± 11,77	75,32 ± 12,64
	Al menos 1	29,04 ± 3,02	21,79 ± 3,37	68,52 ± 10,81	77,43 ± 10,91
	<i>p</i> -valor	0,104	0,040	0,053	0,200
rs543874 SEC16B	Sin alelo	28,41 ± 2,95	20,92 ± 3,46	66,33 ± 11,49	75,70 ± 11,91
	Al menos 1	29,34 ± 3,06	22,29 ± 3,47	69,31 ± 10,52	78,53 ± 10,60
	<i>p</i> -valor	0,115	0,023	0,078	0,083
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	28,79 ± 3,06	21,49 ± 3,32	67,53 ± 11,30	76,79 ± 11,63
	Al menos 1	28,63 ± 2,88	21,23 ± 3,11	67,11 ± 10,97	76,63 ± 11,15
	<i>p</i> -valor	0,757	0,772	0,817	0,943
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	28,83 ± 3,10	21,56 ± 3,65	68,01 ± 11,68	77,24 ± 12,09
	Al menos 1	28,68 ± 2,94	21,30 ± 3,38	66,83 ± 10,71	76,23 ± 10,88
	<i>p</i> -valor	0,714	0,752	0,578	0,764
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	28,22 ± 3,11	20,90 ± 3,72	66,36 ± 12,77	74,39 ± 11,90
	Al menos 1	29,13 ± 2,91	21,80 ± 3,33	68,17 ± 9,98	78,38 ± 10,97
	<i>p</i> -valor	0,053	0,071	0,092	0,019
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	28,66 ± 3,19	20,90 ± 3,25	65,74 ± 10,50	74,72 ± 11,23
	Al menos 1	28,82 ± 2,91	21,76 ± 3,64	68,50 ± 11,54	78,03 ± 11,53
	<i>p</i> -valor	0,655	0,123	0,144	0,099
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	28,68 ± 2,79	21,27 ± 3,29	67,26 ± 10,75	76,50 ± 11,04
	Al menos 1	28,89 ± 3,41	21,74 ± 3,90	67,75 ± 12,07	77,21 ± 12,36
	<i>p</i> -valor	0,910	0,731	0,951	0,840
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	28,89 ± 2,73	21,80 ± 3,74	67,02 ± 10,68	76,88 ± 11,01
	Al menos 1	28,68 ± 3,18	21,21 ± 3,37	67,68 ± 11,54	76,68 ± 11,82
	<i>p</i> -valor	0,422	0,475	0,907	0,791
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	28,52 ± 2,97	21,43 ± 3,60	66,99 ± 11,73	76,48 ± 11,72
	Al menos 1	29,12 ± 3,06	21,48 ± 3,45	68,09 ± 10,69	77,30 ± 11,34
	<i>p</i> -valor	0,227	0,824	0,373	0,626
rs13253111 ELP3	Sin alelo	28,90 ± 3,01	22,13 ± 4,09	69,16 ± 13,42	79,33 ± 14,05
	Al menos 1	28,72 ± 3,03	21,26 ± 3,35	67,01 ± 10,59	76,11 ± 10,73
	<i>p</i> -valor	0,837	0,389	0,604	0,313
rs944990 FAM120A OS	Sin alelo	28,58 ± 2,84	21,18 ± 3,55	67,09 ± 11,34	76,24 ± 11,76
	Al menos 1	29,01 ± 3,25	21,77 ± 3,46	67,91 ± 11,07	77,45 ± 11,16
	<i>p</i> -valor	0,516	0,280	0,656	0,392
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	28,83 ± 3,18	21,36 ± 3,49	68,13 ± 11,57	76,83 ± 11,27
	Al menos 1	28,65 ± 2,75	21,55 ± 3,58	66,33 ± 10,58	76,63 ± 11,93
	<i>p</i> -valor	0,964	0,936	0,393	0,841
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	28,49 ± 2,95	21,00 ± 3,61	66,43 ± 11,60	74,68 ± 11,23
	Al menos 1	28,97 ± 3,07	21,77 ± 3,42	68,21 ± 10,88	78,35 ± 11,50
	<i>p</i> -valor	0,429	0,110	0,275	0,057
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	28,52 ± 3,09	21,03 ± 3,39	66,73 ± 11,30	75,99 ± 11,21
	Al menos 1	29,24 ± 2,81	22,23 ± 3,65	68,83 ± 10,97	78,26 ± 11,99
	<i>p</i> -valor	0,153	0,088	0,254	0,248
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	28,53 ± 2,94	21,20 ± 3,44	66,81 ± 10,57	76,46 ± 10,85
	Al menos 1	29,19 ± 3,14	21,87 ± 3,64	68,64 ± 12,34	77,32 ± 12,72
	<i>p</i> -valor	0,289	0,373	0,571	0,830
rs12429545 OLFM4	Sin alelo	28,71 ± 2,87	21,48 ± 3,67	67,43 ± 11,52	77,69 ± 12,26
	Al menos 1	28,81 ± 3,17	21,38 ± 3,38	67,44 ± 10,95	75,81 ± 10,67
	<i>p</i> -valor	0,997	0,970	0,932	0,378
rs693839	Sin alelo	28,51 ± 2,79	21,16 ± 3,24	66,10 ± 9,49	75,59 ± 10,45

SPRY2	Al menos 1	28,99 ± 3,21	21,69 ± 3,75	68,70 ± 12,53	77,85 ± 12,36
	<i>p-valor</i>	0,448	0,527	0,362	0,388
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	28,43 ± 2,98	21,49 ± 3,90	68,57 ± 12,45	75,88 ± 11,13
	Al menos 1	28,88 ± 3,05	21,45 ± 3,38	67,12 ± 10,76	77,17 ± 11,66
	<i>p-valor</i>	0,529	0,893	0,721	0,624
rs1558902 FTO	Sin alelo	29,00 ± 3,17	21,44 ± 3,62	67,86 ± 11,86	77,53 ± 11,90
	Al menos 1	28,37 ± 2,73	21,43 ± 3,37	66,77 ± 10,12	75,51 ± 10,79
	<i>p-valor</i>	0,316	0,928	0,726	0,364
rs17817449 FTO	Sin alelo	28,90 ± 3,13	21,33 ± 3,60	67,53 ± 11,80	77,30 ± 11,94
	Al menos 1	28,55 ± 2,85	21,59 ± 3,41	67,30 ± 10,33	75,94 ± 10,83
	<i>p-valor</i>	0,596	0,593	0,905	0,570
rs9939609 FTO	Sin alelo	28,85 ± 3,15	21,27 ± 3,61	67,41 ± 11,92	77,07 ± 11,98
	Al menos 1	28,63 ± 2,83	21,66 ± 3,38	67,48 ± 10,19	76,30 ± 10,84
	<i>p-valor</i>	0,800	0,441	0,737	0,811
rs1421085 FTO	Sin alelo	29,00 ± 3,17	21,44 ± 3,62	67,86 ± 11,86	77,53 ± 11,90
	Al menos 1	28,37 ± 2,73	21,43 ± 3,37	66,77 ± 10,12	75,51 ± 10,79
	<i>p-valor</i>	0,316	0,928	0,726	0,364
rs3751723 IRX3	Sin alelo	29,01 ± 3,20	21,83 ± 3,92	68,11 ± 12,49	77,36 ± 12,30
	Al menos 1	28,54 ± 2,85	21,09 ± 3,10	66,87 ± 10,03	76,24 ± 10,82
	<i>p-valor</i>	0,327	0,377	0,671	0,721
rs4788099 TUFM	Sin alelo	29,09 ± 3,33	21,98 ± 3,44	68,24 ± 11,58	79,08 ± 12,87
	Al menos 1	28,65 ± 2,91	21,26 ± 3,53	67,17 ± 11,11	75,98 ± 10,94
	<i>p-valor</i>	0,635	0,267	0,618	0,279
rs6567160 MC4R	Sin alelo	28,53 ± 3,00	21,13 ± 3,38	66,77 ± 11,22	75,93 ± 11,42
	Al menos 1	30,19 ± 2,80	23,27 ± 3,89	71,61 ± 10,63	82,03 ± 10,92
	<i>p-valor</i>	0,017	0,023	0,046	0,018
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	28,77 ± 3,21	21,30 ± 3,52	67,99 ± 11,29	76,54 ± 11,10
	Al menos 1	28,74 ± 2,79	21,67 ± 3,51	66,89 ± 11,16	77,19 ± 12,06
	<i>p-valor</i>	0,932	0,489	0,659	0,829
rs757318 CRTC1	Sin alelo	29,01 ± 3,13	21,31 ± 3,44	68,86 ± 12,48	77,07 ± 11,49
	Al menos 1	28,62 ± 2,96	21,50 ± 3,57	66,65 ± 10,41	76,58 ± 11,55
	<i>p-valor</i>	0,563	0,802	0,478	0,782
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	28,80 ± 2,85	21,78 ± 3,58	69,16 ± 11,73	78,57 ± 13,19
	Al menos 1	28,75 ± 3,07	21,33 ± 3,50	66,93 ± 11,04	76,21 ± 10,94
	<i>p-valor</i>	0,739	0,465	0,321	0,483

D.E.: Desviación estándar; PCU: Perímetro del cuello; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; PCAD: Perímetro de la Cadera.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 5. Comparación de promedios de los índices de distribución adiposa y de peso en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie argentina.

Varones argentinos		IMC	IMT	ICT	ICC
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	12,65 ± 4,01	10,04 ± 2,43	0,39 ± 0,06	0,76 ± 0,05
	Al menos 1	13,57 ± 4,75	10,18 ± 3,28	0,40 ± 0,07	0,75 ± 0,05
	<i>p</i> -valor	0,978	0,454	0,513	0,385
rs543874 SEC16B	Sin alelo	19,91 ± 5,17	14,55 ± 3,52	0,50 ± 0,07	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	19,71 ± 3,37	14,19 ± 2,11	0,50 ± 0,05	0,88 ± 0,05
	<i>p</i> -valor	0,530	0,728	0,315	0,618
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	17,94 ± 2,82	13,36 ± 1,65	0,48 ± 0,05	0,87 ± 0,06
	Al menos 1	20,30 ± 4,72	14,67 ± 3,22	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	<i>p</i> -valor	0,012	0,035	0,054	0,279
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	19,30 ± 4,17	14,12 ± 2,46	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	20,46 ± 4,81	14,75 ± 3,56	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,06
	<i>p</i> -valor	0,110	0,512	0,371	0,481
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	19,43 ± 4,50	14,47 ± 3,47	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	20,10 ± 4,49	14,36 ± 2,65	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,06
	<i>p</i> -valor	0,331	0,826	0,424	0,655
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	20,68 ± 5,13	14,61 ± 3,75	0,50 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	19,40 ± 4,10	14,31 ± 2,58	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	<i>p</i> -valor	0,126	0,978	0,833	0,534
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	19,94 ± 4,24	14,44 ± 2,59	0,50 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	19,56 ± 5,03	14,33 ± 3,78	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	<i>p</i> -valor	0,387	0,259	0,573	0,956
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	19,31 ± 4,81	14,38 ± 3,58	0,49 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	20,16 ± 4,30	14,43 ± 2,65	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	<i>p</i> -valor	0,076	0,413	0,210	0,647
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	20,12 ± 5,19	14,74 ± 3,64	0,51 ± 0,07	0,89 ± 0,05
	Al menos 1	19,54 ± 3,90	14,12 ± 2,47	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	<i>p</i> -valor	0,957	0,459	0,317	0,233
rs13253111 ELP3	Sin alelo	19,23 ± 4,72	13,99 ± 2,51	0,50 ± 0,07	0,89 ± 0,06
	Al menos 1	19,98 ± 4,43	14,52 ± 3,13	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	<i>p</i> -valor	0,134	0,285	0,503	0,869
rs944990 FAM120AOS	Sin alelo	19,76 ± 3,69	14,24 ± 2,52	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	19,90 ± 5,34	14,61 ± 3,52	0,50 ± 0,07	0,88 ± 0,06
	<i>p</i> -valor	0,384	0,923	0,842	0,735
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	19,88 ± 4,39	14,52 ± 3,23	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	19,74 ± 4,66	14,24 ± 2,70	0,50 ± 0,07	0,88 ± 0,06
	<i>p</i> -valor	0,822	0,663	0,681	0,613
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	19,89 ± 4,41	14,22 ± 2,58	0,50 ± 0,07	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	19,79 ± 4,55	14,49 ± 3,20	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	<i>p</i> -valor	0,873	0,663	0,757	0,253
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	20,79 ± 5,07	14,94 ± 3,49	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	18,64 ± 3,34	13,75 ± 2,14	0,49 ± 0,06	0,87 ± 0,05
	<i>p</i> -valor	0,009	0,044	0,019	0,260
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	20,60 ± 4,93	14,79 ± 3,42	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	18,79 ± 3,63	13,90 ± 2,28	0,49 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	<i>p</i> -valor	0,017	0,115	0,078	0,417
rs12429545 OLFM4	Sin alelo	20,24 ± 5,32	14,66 ± 3,61	0,50 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	19,29 ± 3,13	14,09 ± 1,99	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05

	<i>p-valor</i>	0,936	0,907	0,635	0,381
rs693839 SPRY2	Sin alelo	20,04 ± 4,35	14,43 ± 2,65	0,50 ± 0,07	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	19,65 ± 4,62	14,38 ± 3,28	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,510	0,677	0,930	0,959
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	19,13 ± 3,70	13,65 ± 1,99	0,49 ± 0,05	0,87 ± 0,05
	Al menos 1	20,04 ± 4,72	14,64 ± 3,24	0,50 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,536	0,119	0,275	0,654
rs1558902 FTO	Sin alelo	19,28 ± 3,62	14,03 ± 2,25	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	20,47 ± 5,33	14,86 ± 3,70	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,487	0,302	0,399	0,982
rs17817449 FTO	Sin alelo	19,25 ± 3,63	14,02 ± 2,64	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	20,49 ± 5,29	14,86 ± 3,67	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,399	0,255	0,344	0,928
rs9939609 FTO	Sin alelo	19,30 ± 3,63	14,03 ± 2,28	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	20,42 ± 5,28	14,84 ± 3,64	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,530	0,281	0,350	0,757
rs1421085 FTO	Sin alelo	19,28 ± 3,62	10,03 ± 2,25	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	20,47 ± 5,33	14,86 ± 3,70	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,487	0,302	0,399	0,982
rs3751723 IRX3	Sin alelo	19,76 ± 4,35	14,30 ± 2,70	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	19,89 ± 4,75	14,57 ± 3,42	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,962	0,607	0,992	0,539
rs4788099 TUFM	Sin alelo	19,68 ± 5,10	13,82 ± 3,11	0,49 ± 0,07	0,86 ± 0,06
	Al menos 1	19,86 ± 4,35	14,56 ± 2,98	0,51 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,654	0,062	0,025	0,068
rs6567160 MC4R	Sin alelo	19,40 ± 4,35	14,27 ± 3,00	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	20,92 ± 4,73	14,76 ± 3,04	0,51 ± 0,07	0,88 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,046	0,508	0,516	0,978
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	19,90 ± 4,50	14,32 ± 2,78	0,50 ± 0,07	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	19,72 ± 4,52	14,50 ± 3,28	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,760	0,726	0,437	0,343
rs757318 CRTC1	Sin alelo	19,94 ± 4,94	14,40 ± 2,95	0,50 ± 0,08	0,87 ± 0,06
	Al menos 1	19,76 ± 4,26	14,40 ± 3,05	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,717	0,642	0,318	0,164
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	18,92 ± 3,61	13,90 ± 1,88	0,50 ± 0,05	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	20,06 ± 4,69	14,54 ± 3,23	0,50 ± 0,07	0,88 ± 0,05
	<i>p-valor</i>	0,276	0,515	0,909	0,556

D.E.: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; IMT: Índice de Masa Triponderal; ICT: Índice Cintura-Talla; ICC: Índice Cintura-Cadera.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo. En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 6. Comparación de promedios de los índices de distribución adiposa y de peso en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en las mujeres de la serie argentina.

Mujeres argentinas		IMC	IMT	ICT	ICC
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	18,97 ± 4,56	14,17 ± 2,79	0,49 ± 0,06	0,87 ± 0,06
	Al menos 1	19,58 ± 3,70	14,48 ± 2,12	0,51 ± 0,06	0,89 ± 0,07
	<i>p-valor</i>	0,149	0,260	0,046	0,062
rs543874 SEC16B	Sin alelo	18,92 ± 3,80	14,07 ± 2,08	0,49 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	20,17 ± 4,22	14,91 ± 2,68	0,51 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	<i>p-valor</i>	0,062	0,071	0,064	0,703
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	19,40 ± 4,03	14,39 ± 2,33	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	19,32 ± 3,93	14,37 ± 2,46	0,50 ± 0,07	0,88 ± 0,08
	<i>p-valor</i>	0,968	0,915	0,707	0,811
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	19,54 ± 4,27	14,47 ± 2,55	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	19,22 ± 3,70	14,29 ± 2,13	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	<i>p-valor</i>	0,812	0,799	0,472	0,836
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	19,19 ± 4,72	14,58 ± 2,86	0,50 ± 0,07	0,89 ± 0,07
	Al menos 1	19,51 ± 3,43	14,25 ± 1,93	0,50 ± 0,05	0,87 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,162	0,944	0,988	0,129
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	18,60 ± 3,39	13,63 ± 1,92	0,49 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	Al menos 1	19,87 ± 4,27	14,71 ± 2,54	0,51 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,099	0,072	0,111	0,661
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	19,34 ± 3,55	14,44 ± 2,02	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	19,45 ± 4,72	14,29 ± 2,87	0,50 ± 0,07	0,88 ± 0,07
	<i>p-valor</i>	0,523	0,212	0,461	0,761
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	19,51 ± 4,26	14,52 ± 2,68	0,50 ± 0,06	0,87 ± 0,07
	Al menos 1	19,30 ± 3,84	14,30 ± 2,15	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,880	0,575	0,826	0,417
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	19,40 ± 3,73	14,50 ± 2,03	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	Al menos 1	19,46 ± 4,31	14,31 ± 2,70	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,908	0,206	0,954	0,428
rs13253111 ELP3	Sin alelo	20,41 ± 5,30	14,63 ± 3,27	0,50 ± 0,07	0,87 ± 0,06
	Al menos 1	19,13 ± 3,57	14,32 ± 2,07	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	<i>p-valor</i>	0,387	0,950	0,365	0,624
rs944990 FAM120AOS	Sin alelo	19,30 ± 4,17	14,33 ± 2,42	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	19,50 ± 3,77	14,46 ± 2,27	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	<i>p-valor</i>	0,662	0,608	0,893	0,501
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	19,32 ± 3,73	14,28 ± 2,15	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	19,49 ± 4,41	14,55 ± 2,65	0,50 ± 0,06	0,87 ± 0,07
	<i>p-valor</i>	0,857	0,656	0,751	0,132
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	18,87 ± 4,31	14,37 ± 2,68	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	Al menos 1	19,78 ± 3,71	14,39 ± 2,08	0,50 ± 0,06	0,87 ± 0,07
	<i>p-valor</i>	0,57	0,592	0,439	0,238
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	19,02 ± 3,69	14,16 ± 2,09	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	Al menos 1	20,10 ± 4,49	14,82 ± 2,77	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,205	0,195	0,412	0,956
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	19,24 ± 3,93	14,31 ± 2,40	0,50 ± 0,06	0,87 ± 0,07
	Al menos 1	19,66 ± 4,14	14,53 ± 2,66	0,51 ± 0,06	0,89 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,580	0,387	0,573	0,366
rs12429545 OLFM4	Sin alelo	19,35 ± 3,80	14,14 ± 2,00	0,49 ± 0,06	0,87 ± 0,06
	Al menos 1	19,41 ± 4,20	14,62 ± 2,65	0,51 ± 0,06	0,89 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,861	0,368	0,228	0,148
rs693839	Sin alelo	19,08 ± 3,32	14,38 ± 1,95	0,50 ± 0,05	0,88 ± 0,06

SPRY2	Al menos 1	19,67 ± 4,54	14,38 ± 2,69	0,50 ± 0,07	0,88 ± 0,07
	<i>p-valor</i>	0,845	0,436	0,887	0,645
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	19,46 ± 3,98	14,47 ± 2,24	0,51 ± 0,07	0,90 ± 0,07
	Al menos 1	19,41 ± 4,00	14,39 ± 2,38	0,50 ± 0,06	0,87 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,985	0,654	0,250	0,014
rs1558902 FTO	Sin alelo	19,50 ± 3,91	14,45 ± 2,24	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	Al menos 1	19,19 ± 4,14	14,28 ± 2,53	0,50 ± 0,06	0,89 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,566	0,726	0,879	0,438
rs17817449 FTO	Sin alelo	19,38 ± 3,87	14,39 ± 2,23	0,50 ± 0,06	0,87 ± 0,07
	Al menos 1	19,39 ± 4,20	14,37 ± 2,54	0,50 ± 0,06	0,89 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,929	0,925	0,794	0,274
rs9939609 FTO	Sin alelo	19,32 ± 3,90	14,37 ± 2,56	0,50 ± 0,06	0,87 ± 0,07
	Al menos 1	19,47 ± 4,15	14,40 ± 2,50	0,50 ± 0,05	0,89 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,836	0,774	0,775	0,417
rs1421085 FTO	Sin alelo	20,00 ± 3,91	14,45 ± 2,24	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	Al menos 1	19,19 ± 4,14	14,28 ± 2,53	0,50 ± 0,06	0,89 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,566	0,726	0,879	0,438
rs3751723 IRX3	Sin alelo	19,72 ± 4,51	114,56 ± 2,64	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	Al menos 1	19,10 ± 3,50	14,24 ± 2,08	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,691	0,654	0,782	0,778
rs4788099 TUFM	Sin alelo	19,82 ± 4,62	14,37 ± 2,75	0,50 ± 0,06	0,86 ± 0,06
	Al menos 1	19,24 ± 3,77	14,39 ± 2,22	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,656	0,511	0,470	0,088
rs6567160 MC4R	Sin alelo	19,11 ± 3,91	14,28 ± 2,33	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	Al menos 1	21,09 ± 4,23	15,05 ± 2,50	0,51 ± 0,06	0,87 ± 0,06
	<i>p-valor</i>	0,039	0,124	0,219	0,976
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	19,23 ± 3,69	14,27 ± 2,07	0,50 ± 0,06	0,89 ± 0,06
	Al menos 1	19,66 ± 4,34	14,59 ± 2,66	0,50 ± 0,06	0,87 ± 0,07
	<i>p-valor</i>	0,753	0,792	0,353	0,061
rs757318 CRTC1	Sin alelo	19,47 ± 3,99	14,49 ± 2,27	0,51 ± 0,07	0,89 ± 0,06
	Al menos 1	19,33 ± 4,01	14,32 ± 2,41	0,49 ± 0,06	0,87 ± 0,07
	<i>p-valor</i>	0,764	0,635	0,200	0,119
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	19,64 ± 3,69	14,48 ± 1,65	0,51 ± 0,05	0,88 ± 0,05
	Al menos 1	19,31 ± 4,09	14,35 ± 2,53	0,50 ± 0,06	0,88 ± 0,07
	<i>p-valor</i>	0,500	0,302	0,114	0,882

D.E.: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; IMT: Índice de Masa Triponderal; ICT: Índice Cintura-Talla; ICC: Índice Cintura-Cadera.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 7. Comparación de promedios de los índices de adiposidad total, relativa, mesobraquial y endomorfia en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie argentina.

Varones argentinos		Σ pliegues	%GC	AGB	IAB	Endomorfia
		Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	53,18 \pm 30,05	26,19 \pm 8,45	16,27 \pm 10,04	39,31 \pm 11,04	4,86 \pm 2,12
	Al menos 1	53,47 \pm 29,22	26,48 \pm 7,92	16,22 \pm 9,55	39,15 \pm 10,43	4,90 \pm 2,04
	<i>p</i> -valor	0,810	0,808	0,696	0,952	0,883
rs543874 SEC16B	Sin alelo	53,23 \pm 32,08	26,11 \pm 8,50	16,15 \pm 10,60	38,76 \pm 10,87	4,84 \pm 2,18
	Al menos 1	53,43 \pm 25,68	26,68 \pm 7,55	16,40 \pm 8,38	39,82 \pm 10,37	4,92 \pm 1,90
	<i>p</i> -valor	0,547	0,661	0,457	0,530	0,707
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	42,17 \pm 22,86	23,14 \pm 7,54	12,68 \pm 7,38	35,90 \pm 10,50	4,07 \pm 1,76
	Al menos 1	56,27 \pm 30,28	27,22 \pm 8,03	17,15 \pm 10,02	40,05 \pm 10,51	5,10 \pm 2,08
	<i>p</i> -valor	0,017	0,027	0,015	0,069	0,022
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	50,45 \pm 28,86	25,59 \pm 7,89	15,63 \pm 9,89	38,90 \pm 10,43	4,68 \pm 2,00
	Al menos 1	56,98 \pm 29,90	27,35 \pm 8,26	16,97 \pm 9,46	39,58 \pm 10,88	5,14 \pm 2,13
	<i>p</i> -valor	0,127	0,172	0,223	0,671	0,194
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	47,31 \pm 24,41	25,02 \pm 8,15	14,07 \pm 7,21	37,77 \pm 9,91	4,51 \pm 1,93
	Al menos 1	57,73 \pm 31,96	27,36 \pm 7,93	17,78 \pm 10,90	40,23 \pm 11,019	5,16 \pm 2,12
	<i>p</i> -valor	0,063	0,120	0,069	0,236	0,081
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	53,91 \pm 27,62	26,17 \pm 6,88	16,93 \pm 9,47	39,03 \pm 9,97	4,84 \pm 1,87
	Al menos 1	53,10 \pm 30,39	26,49 \pm 8,65	15,89 \pm 9,82	39,29 \pm 10,96	4,91 \pm 2,16
	<i>p</i> -valor	0,600	0,979	0,310	0,997	0,903
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	53,95 \pm 29,94	26,45 \pm 8,33	16,34 \pm 9,70	39,01 \pm 10,86	4,93 \pm 2,07
	Al menos 1	52,09 \pm 28,46	26,23 \pm 7,58	16,02 \pm 9,76	39,63 \pm 10,14	4,78 \pm 2,07
	<i>p</i> -valor	0,803	0,972	0,847	0,669	0,705
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	48,23 \pm 30,78	24,70 \pm 8,39	14,45 \pm 9,59	37,25 \pm 10,44	4,48 \pm 2,13
	Al menos 1	56,79 \pm 28,26	27,49 \pm 7,75	17,41 \pm 9,65	40,52 \pm 10,55	5,15 \pm 1,99
	<i>p</i> -valor	0,026	0,033	0,019	0,071	0,036
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	54,35 \pm 29,13	26,90 \pm 7,76	16,46 \pm 10,00	39,89 \pm 9,78	4,98 \pm 2,00
	Al menos 1	52,04 \pm 28,59	25,91 \pm 8,17	15,80 \pm 8,90	38,57 \pm 10,95	4,78 \pm 2,08
	<i>p</i> -valor	0,555	0,546	0,906	0,378	0,525
rs13253111 ELP3	Sin alelo	50,26 \pm 34,38	25,32 \pm 8,76	15,28 \pm 11,28	37,24 \pm 11,48	4,53 \pm 2,16
	Al menos 1	54,25 \pm 27,95	26,68 \pm 7,89	16,50 \pm 9,23	39,75 \pm 10,34	4,99 \pm 2,03
	<i>p</i> -valor	0,210	0,317	0,140	0,205	0,192
rs944990 FAM120A OS	Sin alelo	53,87 \pm 24,76	27,15 \pm 7,18	16,07 \pm 7,67	39,62 \pm 9,80	4,99 \pm 1,89
	Al menos 1	52,77 \pm 34,36	25,45 \pm 9,01	16,44 \pm 11,75	38,70 \pm 11,57	4,76 \pm 2,25
	<i>p</i> -valor	0,192	0,127	0,250	0,398	0,313
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	52,65 \pm 26,73	26,40 \pm 7,59	15,82 \pm 8,65	39,33 \pm 10,28	4,90 \pm 1,96
	Al menos 1	54,37 \pm 32,96	26,35 \pm 8,78	16,80 \pm 10,99	39,04 \pm 11,12	4,87 \pm 2,20
	<i>p</i> -valor	0,851	0,839	0,857	0,887	0,791
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	53,78 \pm 30,72	26,09 \pm 8,32	17,29 \pm 10,93	39,77 \pm 11,034	4,85 \pm 2,02
	Al menos 1	53,18 \pm 28,93	26,52 \pm 8,00	15,75 \pm 9,07	38,94 \pm 10,45	4,90 \pm 2,09
	<i>p</i> -valor	0,933	0,694	0,674	0,727	0,891
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	57,85 \pm 29,91	27,64 \pm 7,94	17,67 \pm 10,16	40,33 \pm 10,12	5,21 \pm 2,038
	Al menos 1	47,83 \pm 28,00	24,82 \pm 8,035	14,49 \pm 8,84	37,83 \pm 11,10	4,48 \pm 2,03
	<i>p</i> -valor	0,018	0,039	0,023	0,137	0,022
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	56,59 \pm 29,40	27,31 \pm 7,90	17,26 \pm 9,85	39,99 \pm 10,28	5,11 \pm 2,03
	Al menos 1	49,017 \pm 29,08	25,12 \pm 8,21	14,88 \pm 9,37	38,16 \pm 11,02	4,58 \pm 2,08
	<i>p</i> -valor	0,059	0,106	0,054	0,234	0,085
rs12429545 OLFM4	Sin alelo	53,29 \pm 33,11	25,93 \pm 8,70	16,73 \pm 11,22	38,04 \pm 10,97	4,76 \pm 2,20
	Al menos 1	53,47 \pm 24,11	26,95 \pm 7,24	15,62 \pm 7,37	40,66 \pm 10,02	5,04 \pm 1,87
	<i>p</i> -valor	0,311	0,258	0,653	0,130	0,216

rs693839 SPRY2	Sin alelo	54,76 ± 33,00	26,59 ± 9,024	16,58 ± 10,77	38,27 ± 11,34	4,88 ± 2,21
	Al menos 1	52,24 ± 26,30	26,21 ± 7,28	15,96 ± 8,78	39,95 ± 9,99	4,8946 ± 1,95
	<i>p-valor</i>	0,858	0,888	0,760	0,185	0,687
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	50,15 ± 24,25	25,60 ± 7,76	14,88 ± 7,48	38,10 ± 10,30	4,63 ± 1,81
	Al menos 1	54,50 ± 30,94	26,64 ± 8,23	16,67 ± 10,30	39,54 ± 10,77	4,97 ± 2,14
	<i>p-valor</i>	0,722	0,662	0,755	0,530	0,577
rs1558902 FTO	Sin alelo	49,31 ± 26,70	25,38 ± 7,74	14,89 ± 8,21	38,18 ± 10,15	4,59 ± 1,92
	Al menos 1	58,40 ± 31,94	27,62 ± 8,37	17,87 ± 11,076	40,45 ± 11,088	5,25 ± 2,18
	<i>p-valor</i>	0,081	0,087	0,187	0,213	0,080
rs17817449 FTO	Sin alelo	49,17 ± 26,84	25,30 ± 7,76	14,87 ± 8,26	38,18 ± 10,22	4,58 ± 1,93
	Al menos 1	58,42 ± 31,69	27,68 ± 8,32	17,86 ± 10,99	40,42 ± 11,00	5,25 ± 2,17
	<i>p-valor</i>	0,066	0,069	0,161	0,215	0,064
rs9939609 FTO	Sin alelo	49,47 ± 26,89	25,39 ± 7,77	14,98 ± 8,26	38,34 ± 10,19	4,60 ± 1,93
	Al menos 1	57,92 ± 31,70	27,53 ± 8,34	17,69 ± 10,99	40,20 ± 11,058	5,22 ± 2,17
	<i>p-valor</i>	0,103	0,107	0,250	0,312	0,100
rs1421085 FTO	Sin alelo	49,31 ± 26,70	25,38 ± 7,74	14,89 ± 8,21	38,18 ± 10,15	4,59 ± 1,92
	Al menos 1	58,40 ± 31,94	27,62 ± 8,37	17,87 ± 11,076	40,45 ± 11,09	5,25 ± 2,18
	<i>p-valor</i>	0,081	0,087	0,187	0,213	0,080
rs3751723 IRX3	Sin alelo	53,47 ± 30,04	26,31 ± 7,99	16,26 ± 10,01	39,03 ± 10,19	4,84 ± 2,07
	Al menos 1	53,32 ± 29,01	26,45 ± 8,33	16,29 ± 9,37	39,61 ± 11,22	4,95 ± 2,07
	<i>p-valor</i>	0,909	0,826	0,840	0,646	0,701
rs4788099 TUFM	Sin alelo	51,28 ± 34,45	25,04 ± 8,29	15,91 ± 11,49	36,64 ± 11,09	4,56 ± 2,18
	Al menos 1	53,91 ± 28,10	26,73 ± 8,02	16,32 ± 9,22	39,86 ± 10,43	4,97 ± 2,03
	<i>p-valor</i>	0,379	0,268	0,544	0,097	0,237
rs6567160 MC4R	Sin alelo	50,69 ± 27,58	25,83 ± 7,97	15,60 ± 9,28	39,08 ± 10,63	4,73 ± 2,01
	Al menos 1	60,63 ± 33,16	27,87 ± 8,30	17,93 ± 10,62	39,54 ± 10,68	5,30 ± 2,15
	<i>p-valor</i>	0,098	0,197	0,177	0,933	0,161
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	55,56 ± 32,28	26,81 ± 8,75	16,94 ± 10,56	39,33 ± 11,01	4,98 ± 2,21
	Al menos 1	50,73 ± 25,51	25,86 ± 7,22	15,38 ± 8,51	39,05 ± 10,18	4,78 ± 1,87
	<i>p-valor</i>	0,643	0,621	0,653	0,943	0,809
rs757318 CRTC1	Sin alelo	51,43 ± 34,75	25,07 ± 8,40	15,76 ± 11,66	36,32 ± 10,40	4,61 ± 2,23
	Al menos 1	54,40 ± 26,26	27,08 ± 7,86	16,49 ± 8,53	40,72 ± 10,45	5,03 ± 1,96
	<i>p-valor</i>	0,113	0,075	0,081	0,010	0,124
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	49,37 ± 23,56	25,5 ± 7,45	14,91 ± 7,95	39,51 ± 10,11	4,65 ± 1,78
	Al menos 1	54,46 ± 30,73	26,61 ± 8,27	16,58 ± 10,11	39,13 ± 10,82	4,95 ± 2,13
	<i>p-valor</i>	0,594	0,601	0,557	0,885	0,655

D.E.: Desviación estándar.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; AGB: Área Grasa del Brazo; IAB: Índice Adiposo Braquial

Tabla 8. Comparación de promedios de los índices de adiposidad total, relativa, mesobraquial y endomorfia en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en las mujeres de la serie argentina.

Mujeres argentinas		Σ pliegues	%GC	AGB	IAB	Endomorfia
		Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	53,33 \pm 25,69	26,47 \pm 8,76	15,04 \pm 7,91	41,06 \pm 8,05	5,10 \pm 1,83
	Al menos 1	58,59 \pm 24,27	28,70 \pm 8,51	17,22 \pm 7,80	43,28 \pm 10,46	5,53 \pm 1,75
	<i>p-valor</i>	0,134	0,118	0,055	0,268	0,113
rs543874 SEC16B	Sin alelo	54,02 \pm 23,43	26,98 \pm 8,34	15,44 \pm 7,44	41,88 \pm 10,38	5,18 \pm 1,71
	Al menos 1	61,67 \pm 26,39	29,65 \pm 8,91	18,32 \pm 8,30	43,71 \pm 8,64	5,75 \pm 1,85
	<i>p-valor</i>	0,112	0,097	0,054	0,291	0,092
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	56,15 \pm 25,03	25,58 \pm 8,76	16,41 \pm 8,07	41,86 \pm 9,71	5,31 \pm 1,78
	Al menos 1	59,57 \pm 23,96	29,44 \pm 8,08	16,91 \pm 7,23	45,12 \pm 9,73	5,68 \pm 1,78
	<i>p-valor</i>	0,414	0,350	0,566	0,202	0,395
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	56,58 \pm 23,79	27,87 \pm 7,96	16,55 \pm 8,30	42,03 \pm 9,72	5,38 \pm 1,69
	Al menos 1	57,21 \pm 25,91	28,10 \pm 9,32	16,48 \pm 7,45	43,14 \pm 9,87	5,41 \pm 1,88
	<i>p-valor</i>	0,971	0,843	0,695	0,236	0,909
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	56,09 \pm 28,69	27,24 \pm 10,20	15,91 \pm 8,54	42,43 \pm 10,82	5,36 \pm 2,12
	Al menos 1	57,42 \pm 21,89	28,48 \pm 7,40	16,93 \pm 7,40	42,66 \pm 9,04	5,41 \pm 1,52
	<i>p-valor</i>	0,381	0,452	0,280	0,815	0,731
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	52,67 \pm 23,50	26,42 \pm 8,78	15,08 \pm 7,26	40,78 \pm 9,46	5,09 \pm 1,76
	Al menos 1	59,56 \pm 25,30	28,97 \pm 8,42	17,40 \pm 8,14	43,66 \pm 9,87	5,58 \pm 1,77
	<i>p-valor</i>	0,127	0,131	0,097	0,130	0,143
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	56,87 \pm 23,35	28,19 \pm 8,41	16,01 \pm 7,20	42,22 \pm 9,54	5,43 \pm 1,69
	Al menos 1	56,92 \pm 27,34	27,60 \pm 9,07	17,43 \pm 8,99	43,19 \pm 10,25	5,33 \pm 1,94
	<i>p-valor</i>	0,704	0,615	0,549	0,517	0,545
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	57,21 \pm 26,45	27,91 \pm 8,67	17,41 \pm 8,85	42,85 \pm 9,09	5,39 \pm 1,84
	Al menos 1	56,69 \pm 23,86	28,02 \pm 8,64	15,98 \pm 7,22	42,39 \pm 10,21	5,39 \pm 1,75
	<i>p-valor</i>	0,884	0,824	0,522	0,912	0,841
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	56,24 \pm 23,20	27,85 \pm 7,99	16,66 \pm 7,72	43,23 \pm 9,47	5,41 \pm 1,67
	Al menos 1	58,19 \pm 26,79	28,31 \pm 9,42	16,44 \pm 8,20	41,83 \pm 10,28	5,41 \pm 1,93
	<i>p-valor</i>	0,859	0,759	0,787	0,588	0,914
rs13253111 ELP3	Sin alelo	59,25 \pm 25,70	28,72 \pm 8,60	17,20 \pm 8,74	40,97 \pm 8,01	5,46 \pm 1,78
	Al menos 1	56,29 \pm 24,61	27,79 \pm 8,66	16,34 \pm 7,67	42,97 \pm 10,16	5,37 \pm 1,79
	<i>p-valor</i>	0,514	0,558	0,753	0,295	0,809
rs944990 FAM120A OS	Sin alelo	53,94 \pm 25,03	26,76 \pm 9,10	15,46 \pm 7,96	40,41 \pm 9,70	5,12 \pm 1,82
	Al menos 1	60,88 \pm 24,03	29,64 \pm 7,70	17,94 \pm 7,58	45,48 \pm 9,17	5,76 \pm 1,67
	<i>p-valor</i>	0,062	0,065	0,031	0,008	0,045
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	57,97 \pm 26,01	28,29 \pm 9,00	16,72 \pm 7,83	43,43 \pm 10,22	5,43 \pm 1,86
	Al menos 1	55,13 \pm 22,74	27,48 \pm 8,03	16,20 \pm 7,99	41,19 \pm 8,95	5,33 \pm 1,65
	<i>p-valor</i>	0,592	0,532	0,618	0,341	0,927
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	52,57 \pm 25,93	26,07 \pm 9,42	15,70 \pm 8,31	41,67 \pm 11,00	5,09 \pm 1,93
	Al menos 1	60,26 \pm 23,43	29,48 \pm 7,68	17,15 \pm 7,50	43,26 \pm 8,70	5,62 \pm 1,63
	<i>p-valor</i>	0,028	0,028	0,131	0,262	0,067
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	55,07 \pm 23,41	27,50 \pm 8,31	15,86 \pm 7,45	42,56 \pm 9,84	5,27 \pm 1,70
	Al menos 1	60,45 \pm 27,13	28,93 \pm 9,23	17,80 \pm 8,58	42,58 \pm 9,75	5,62 \pm 1,92
	<i>p-valor</i>	0,291	0,306	0,231	0,554	0,270
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	56,49 \pm 23,48	28,04 \pm 8,07	16,17 \pm 7,53	42,82 \pm 9,67	5,39 \pm 1,69
	Al menos 1	57,62 \pm 27,27	27,86 \pm 9,67	17,17 \pm 8,53	42,07 \pm 10,04	5,39 \pm 1,95
	<i>p-valor</i>	0,936	0,954	0,647	0,945	0,936
rs12429545 OLFM4	Sin alelo	55,60 \pm 23,41	27,49 \pm 8,30	16,62 \pm 7,86	42,72 \pm 9,77	5,23 \pm 1,67
	Al menos 1	58,19 \pm 26,18	28,48 \pm 8,97	16,41 \pm 7,94	42,41 \pm 9,84	5,55 \pm 1,88
	<i>p-valor</i>	0,754	0,655	0,931	0,933	0,423

rs693839 SPRY2	Sin alelo	54,91 ± 23,15	27,53 ± 8,76	15,83 ± 6,79	42,54 ± 10,09	5,34 ± 1,78
	Al menos 1	58,77 ± 26,24	28,41 ± 8,53	17,17 ± 8,78	42,60 ± 9,53	5,44 ± 1,79
	<i>p-valor</i>	0,522	0,663	0,698	0,700	0,836
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	58,73 ± 26,76	28,43 ± 9,22	17,29 ± 8,70	43,67 ± 9,85	5,52 ± 1,89
	Al menos 1	56,44 ± 24,12	27,89 ± 8,44	16,29 ± 7,59	42,17 ± 9,81	5,36 ± 1,74
	<i>p-valor</i>	0,708	0,631	0,726	0,339	0,612
rs1558902 FTO	Sin alelo	57,58 ± 25,80	28,18 ± 9,069	16,36 ± 8,06	41,96 ± 10,34	5,41 ± 1,83
	Al menos 1	55,80 ± 23,24	27,67 ± 7,95	16,76 ± 7,64	43,52 ± 8,82	5,37 ± 1,71
	<i>p-valor</i>	0,800	0,831	0,678	0,356	0,959
rs17817449 FTO	Sin alelo	56,83 ± 25,65	27,91 ± 9,01	16,09 ± 7,96	41,73 ± 10,35	5,35 ± 1,82
	Al menos 1	56,96 ± 23,62	28,08 ± 8,10	17,14 ± 7,76	43,80 ± 8,79	5,45 ± 1,73
	<i>p-valor</i>	0,853	0,783	0,388	0,192	0,686
rs9939609 FTO	Sin alelo	56,36 ± 25,79	27,71 ± 9,03	15,95 ± 8,01	41,52 ± 10,26	5,32 ± 1,82
	Al menos 1	57,62 ± 23,46	28,36 ± 8,09	17,30 ± 7,68	44,02 ± 8,93	5,49 ± 1,72
	<i>p-valor</i>	0,590	0,496	0,237	0,136	0,460
rs1421085 FTO	Sin alelo	57,58 ± 25,80	28,18 ± 9,07	16,36 ± 8,06	41,96 ± 10,34	5,41 ± 1,83
	Al menos 1	55,80 ± 23,24	27,67 ± 7,95	16,76 ± 7,64	43,52 ± 8,82	5,37 ± 1,71
	<i>p-valor</i>	0,800	0,831	0,678	0,356	0,959
rs3751723 IRX3	Sin alelo	60,49 ± 28,02	28,53 ± 9,76	17,57 ± 9,156	42,78 ± 11,12	5,59 ± 1,99
	Al menos 1	53,89 ± 21,44	27,52 ± 7,60	15,61 ± 6,51	42,38 ± 8,54	5,23 ± 1,57
	<i>p-valor</i>	0,229	0,280	0,326	0,750	0,210
rs4788099 TUFM	Sin alelo	56,82 ± 21,19	28,02 ± 7,67	16,89 ± 7,82	41,62 ± 10,29	5,34 ± 1,56
	Al menos 1	56,90 ± 25,91	27,97 ± 8,95	16,39 ± 7,92	42,87 ± 9,63	5,41 ± 1,85
	<i>p-valor</i>	0,650	0,771	0,610	0,713	0,957
rs6567160 MC4R	Sin alelo	55,36 ± 24,44	27,47 ± 8,75	15,80 ± 7,44	42,04 ± 10,21	5,29 ± 1,78
	Al menos 1	66,50 ± 25,63	31,14 ± 7,53	20,90 ± 9,23	45,85 ± 6,11	5,98 ± 1,71
	<i>p-valor</i>	0,067	0,076	0,019	0,073	0,109
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	56,83 ± 25,52	27,84 ± 9,165	16,27 ± 7,70	42,52 ± 10,45	5,38 ± 1,87
	Al menos 1	57,33 ± 23,99	28,29 ± 7,95	16,92 ± 8,15	42,64 ± 9,02	5,44 ± 1,66
	<i>p-valor</i>	0,837	0,950	0,743	0,855	0,952
rs757318 CRTC1	Sin alelo	59,42 ± 26,79	28,84 ± 8,81	16,23 ± 7,58	42,64 ± 10,01	5,58 ± 1,90
	Al menos 1	55,46 ± 23,59	27,50 ± 8,53	16,68 ± 8,07	42,52 ± 9,69	5,29 ± 1,71
	<i>p-valor</i>	0,469	0,423	0,775	0,730	0,458
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	59,06 ± 20,38	29,18 ± 6,84	17,17 ± 7,41	43,11 ± 8,33	5,66 ± 1,38
	Al menos 1	56,26 ± 25,94	27,64 ± 9,07	16,33 ± 8,02	42,41 ± 10,18	5,31 ± 1,87
	<i>p-valor</i>	0,305	0,325	0,410	0,588	0,223

D.E.: Desviación estándar.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; AGB: Área Grasa del Brazo; IAB: Índice Adiposo Braquial

ANEXO 5. Comparación de los promedios de las variables antropométricas analizadas en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones y en las mujeres para todos los SNPs en equilibrio de Hardy-Weinberg para la serie argentina.

Tabla 1. Comparación de los promedios de los pliegues adiposos en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie española.

Varones españoles		Pl. bicipital	Pl. tricipital	Pl.subescapular	Pl.suprailíaco
		Media ± D.E.	Media ±D.E.	Media ±D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	8,73 ± 5,04	13,60 ± 6,28	10,58 ± 6,86	12,73 ± 8,42
	Al menos1	8,52 ± 5,06	12,91 ± 6,30	9,94 ± 6,50	12,33 ± 8,24
	<i>p-valor</i>	0,748	0,409	0,471	0,596
rs543874 SEC16B	Sin alelo	8,80 ± 5,22	13,52 ± 6,60	10,56 ± 6,86	12,92 ± 8,61
	Al menos1	8,10 ± 4,57	12,20 ± 5,37	9,15 ± 5,87	11,31 ± 7,36
	<i>p-valor</i>	0,416	0,479	0,229	0,291
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	9,23 ± 5,23	14,13 ± 6,95	11,10 ± 7,39	13,40 ± 8,71
	Al menos1	8,65 ± 5,30	13,31 ± 5,93	9,90 ± 6,23	12,29 ± 8,09
	<i>p-valor</i>	0,309	0,585	0,295	0,441
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	8,41 ± 5,10	13,17 ± 6,38	10,10 ± 7,02	12,48 ± 8,60
	Al menos1	9,60 ± 5,33	14,50 ± 6,81	11,25 ± 7,03	13,53 ± 8,44
	<i>p-valor</i>	0,053	0,123	0,057	0,199
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	8,43 ± 4,98	13,32 ± 6,58	10,37 ± 6,90	12,83 ± 8,29
	Al menos1	8,66 ± 5,08	13,06 ± 6,18	10,06 ± 6,50	12,30 ± 8,31
	<i>p-valor</i>	0,390	0,852	0,874	0,819
rs6738627 COBLL1	Sin alelo	8,23 ± 4,13	12,89 ± 5,36	10,00 ± 5,41	12,69 ± 7,25
	Al menos1	8,80 ± 5,50	13,28 ± 6,79	10,24 ± 7,24	12,33 ± 8,85
	<i>p-valor</i>	0,961	0,644	0,249	0,198
rs1801725 CASR	Sin alelo	8,75 ± 5,18	13,19 ± 6,35	10,12 ± 6,32	12,48 ± 8,29
	Al menos1	8,18 ± 4,67	13,01 ± 6,19	10,25 ± 7,37	12,42 ± 8,35
	<i>p-valor</i>	0,351	0,783	0,755	0,844
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	8,59 ± 5,16	13,13 ± 6,46	9,91 ± 6,29	12,12 ± 7,97
	Al menos1	9,23 ± 5,29	14,17 ± 6,69	11,04 ± 7,33	13,43 ± 8,73
	<i>p-valor</i>	0,296	0,166	0,262	0,299
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	9,11 ± 5,19	13,79 ± 6,50	10,58 ± 6,80	12,57 ± 7,99
	Al menos1	8,95 ± 5,34	13,93 ± 6,80	10,83 ± 7,33	13,57 ± 9,08
	<i>p-valor</i>	0,722	0,888	0,952	0,549
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	9,14 ± 5,48	13,92 ± 6,93	10,87 ± 7,30	12,90 ± 8,61
	Al menos1	7,36 ± 3,61	11,37 ± 4,04	8,55 ± 4,35	11,48 ± 7,46
	<i>p-valor</i>	0,112	0,102	0,148	0,278
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	9,29 ± 5,40	13,27 ± 6,28	10,54 ± 6,51	13,14 ± 8,91
	Al menos1	8,34 ± 4,90	13,09 ± 6,32	10,02 ± 6,66	12,22 ± 8,07
	<i>p-valor</i>	0,147	0,660	0,393	0,558
rs13253111 ELP3	Sin alelo	8,45 ± 4,83	12,89 ± 5,92	9,58 ± 6,42	11,44 ± 8,43
	Al menos1	8,64 ± 5,13	13,23 ± 6,44	10,37 ± 6,69	12,83 ± 8,33
	<i>p-valor</i>	0,881	0,752	0,414	0,145
rs944990 FAM120AOS	Sin alelo	9,17 ± 5,54	13,89 ± 6,83	10,91 ± 7,35	13,20 ± 9,07
	Al menos1	8,99 ± 4,98	13,79 ± 6,43	10,51 ± 6,75	12,90 ± 7,94
	<i>p-valor</i>	0,890	0,918	0,851	0,662
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	8,99 ± 5,40	13,51 ± 6,47	10,73 ± 6,90	12,77 ± 8,17
	Al menos1	8,31 ± 4,77	12,88 ± 6,18	9,75 ± 6,40	12,25 ± 8,39
	<i>p-valor</i>	0,604	0,515	0,220	0,463

rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	8,43 ± 5,05	12,90 ± 6,44	10,30 ± 7,02	12,45 ± 8,34
	Al menos 1	8,73 ± 5,05	13,35 ± 6,18	10,03 ± 6,26	12,47 ± 8,27
	<i>p-valor</i>	0,738	0,491	0,865	0,935
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	8,90 ± 4,97	13,73 ± 6,32	10,51 ± 6,23	13,25 ± 7,88
	Al menos 1	8,40 ± 5,09	12,78 ± 6,27	9,94 ± 6,85	11,98 ± 8,51
	<i>p-valor</i>	0,207	0,138	0,081	0,103
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	9,10 ± 4,83	14,16 ± 6,33	10,97 ± 6,63	14,01 ± 8,40
	Al menos 1	8,99 ± 5,53	13,65 ± 6,84	10,51 ± 7,32	12,36 ± 8,55
	<i>p-valor</i>	0,396	0,256	0,110	0,052
rs12429545 OLFM4	Sin alelo	8,99 ± 5,22	13,78 ± 6,49	10,53 ± 6,55	12,88 ± 8,07
	Al menos 1	9,16 ± 5,38	14,10 ± 7,08	11,20 ± 8,39	13,50 ± 9,78
	<i>p-valor</i>	0,877	0,900	0,653	0,987
rs693839 SPRY2	Sin alelo	8,98 ± 4,60	13,46 ± 6,12	10,44 ± 6,43	12,70 ± 7,92
	Al menos 1	8,29 ± 5,35	12,89 ± 6,43	9,94 ± 6,77	12,27 ± 8,59
	<i>p-valor</i>	0,108	0,487	0,270	0,460
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	8,37 ± 5,10	12,82 ± 6,35	9,95 ± 7,31	11,59 ± 8,66
	Al menos 1	8,66 ± 5,04	13,24 ± 6,29	10,22 ± 6,40	12,74 ± 8,17
	<i>p-valor</i>	0,433	0,440	0,294	0,231
rs1558902 FTO	Sin alelo	8,41 ± 4,85	13,51 ± 6,98	10,33 ± 6,92	11,67 ± 7,69
	Al menos 1	9,37 ± 5,44	14,04 ± 6,44	10,89 ± 7,11	13,78 ± 8,86
	<i>p-valor</i>	0,151	0,256	0,529	0,074
rs17817449 FTO	Sin alelo	8,34 ± 4,56	13,37 ± 6,69	10,27 ± 6,64	11,64 ± 7,71
	Al menos 1	9,41 ± 5,56	14,12 ± 6,59	10,92 ± 7,25	13,78 ± 8,84
	<i>p-valor</i>	0,142	0,212	0,552	0,063
rs9939609 FTO	Sin alelo	8,34 ± 4,56	13,37 ± 6,69	10,27 ± 6,64	11,64 ± 7,71
	Al menos 1	9,41 ± 5,56	14,12 ± 6,59	10,92 ± 7,25	13,78 ± 8,84
	<i>p-valor</i>	0,142	0,212	0,552	0,063
rs1421085 FTO	Sin alelo	8,32 ± 4,95	13,13 ± 6,55	10,04 ± 6,52	11,65 ± 7,48
	Al menos 1	8,75 ± 5,10	13,14 ± 6,16	10,22 ± 6,69	12,94 ± 8,72
	<i>p-valor</i>	0,508	0,686	0,962	0,463
rs3751723 IRX3	Sin alelo	8,59 ± 5,84	12,98 ± 6,62	10,44 ± 7,52	12,47 ± 8,50
	Al menos 1	8,59 ± 4,48	13,24 ± 6,10	9,97 ± 5,99	12,46 ± 8,18
	<i>p-valor</i>	0,438	0,655	0,901	0,944
rs4788099 TUFM	Sin alelo	8,72 ± 5,17	13,18 ± 6,40	10,37 ± 6,43	13,16 ± 8,90
	Al menos 1	8,47 ± 4,94	13,10 ± 6,22	9,97 ± 6,80	11,84 ± 7,68
	<i>p-valor</i>	0,901	0,974	0,424	0,374
rs6567160 MC4R	Sin alelo	8,67 ± 5,33	13,00 ± 6,55	10,01 ± 6,54	12,28 ± 8,37
	Al menos 1	8,49 ± 4,67	13,32 ± 5,97	10,34 ± 6,74	12,69 ± 8,21
	<i>p-valor</i>	0,883	0,322	0,590	0,660
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	8,47 ± 4,50	13,23 ± 5,96	9,81 ± 5,94	12,27 ± 7,61
	Al menos 1	8,83 ± 6,02	12,95 ± 6,97	10,86 ± 7,82	12,87 ± 9,58
	<i>p-valor</i>	0,609	0,376	0,985	0,820
rs757318 CRTC1	Sin alelo	7,83 ± 4,50	12,07 ± 6,17	8,73 ± 5,81	10,27 ± 7,22
	Al menos 1	8,78 ± 5,16	13,41 ± 6,31	10,51 ± 6,77	13,01 ± 8,46
	<i>p-valor</i>	0,272	0,087	0,027	0,073
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	8,18 ± 5,00	12,78 ± 6,46	9,73 ± 6,57	12,58 ± 7,69
	Al menos 1	8,66 ± 5,06	13,20 ± 6,28	10,22 ± 6,63	12,44 ± 8,40
	<i>p-valor</i>	0,482	0,661	0,766	0,618

D.E.: Desviación estándar.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 2. Comparación de los promedios de los pliegues adiposos en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie española.

Mujeres españolas		Pl. bicipital	Pl. tricipital	Pl.subescapular	Pl.suprailíaco
		Media ± D.E.	Media ±D.E.	Media ±D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	8,98 ± 3,84	14,06 ± 5,07	10,69 ± 4,49	13,53 ± 6,69
	Al menos1	9,70 ± 4,94	15,37 ± 6,22	11,95 ± 6,66	13,19 ± 7,63
	<i>p-valor</i>	0,747	0,375	0,630	0,515
rs543874 SEC16B	Sin alelo	9,24 ± 4,64	14,57 ± 5,76	11,36 ± 5,95	12,93 ± 7,09
	Al menos1	9,96 ± 4,53	15,73 ± 6,12	11,90 ± 6,30	14,11 ± 7,80
	<i>p-valor</i>	0,295	0,337	0,653	0,479
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	9,35 ± 4,41	14,89 ± 5,58	11,28 ± 5,73	13,16 ± 7,22
	Al menos1	9,09 ± 4,69	14,25 ± 6,90	11,08 ± 6,39	12,32 ± 7,20
	<i>p-valor</i>	0,566	0,234	0,612	0,465
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	8,58 ± 4,10	14,20 ± 5,70	10,52 ± 5,29	12,43 ± 6,68
	Al menos1	9,76 ± 4,64	15,11 ± 6,00	11,71 ± 6,16	13,33 ± 7,53
	<i>p-valor</i>	0,102	0,314	0,262	0,576
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	8,08 ± 3,54	14,39 ± 6,53	9,92 ± 4,14	11,80 ± 6,19
	Al menos1	9,95 ± 4,84	15,13 ± 5,65	12,10 ± 6,51	13,83 ± 7,62
	<i>p-valor</i>	0,063	0,329	0,159	0,232
rs6738627 COBL1	Sin alelo	9,43 ± 4,43	14,91 ± 5,32	11,93 ± 5,44	13,44 ± 7,07
	Al menos1	9,51 ± 4,83	14,96 ± 6,49	11,09 ± 6,67	13,16 ± 7,63
	<i>p-valor</i>	0,902	0,669	0,131	0,617
rs1801725 CASR	Sin alelo	9,51 ± 4,72	14,96 ± 5,63	11,72 ± 6,29	13,30 ± 7,36
	Al menos1	9,35 ± 4,34	14,88 ± 6,55	11,06 ± 5,42	13,31 ± 7,29
	<i>p-valor</i>	0,795	0,771	0,698	0,915
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	10,04 ± 4,56	15,71 ± 5,70	12,44 ± 6,11	13,48 ± 6,79
	Al menos1	8,92 ± 4,38	14,27 ± 5,94	10,63 ± 5,66	12,71 ± 7,42
	<i>p-valor</i>	0,104	0,056	0,027	0,293
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	9,17 ± 4,40	14,34 ± 5,44	10,73 ± 5,35	12,41 ± 6,98
	Al menos1	9,43 ± 4,55	15,22 ± 6,36	11,82 ± 6,38	13,62 ± 7,44
	<i>p-valor</i>	0,735	0,561	0,361	0,273
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	9,18 ± 4,81	14,30 ± 5,89	11,15 ± 6,35	12,85 ± 7,24
	Al menos1	10,14 ± 4,05	16,43 ± 5,63	12,42 ± 5,23	14,36 ± 7,45
	<i>p-valor</i>	0,098	0,024	0,059	0,249
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	10,01 ± 5,11	15,96 ± 7,01	11,31 ± 5,59	12,72 ± 7,88
	Al menos1	9,33 ± 4,49	14,68 ± 5,58	11,59 ± 6,17	13,45 ± 7,19
	<i>p-valor</i>	0,583	0,399	0,877	0,441
rs13253111 ELP3	Sin alelo	8,33 ± 3,19	14,21 ± 4,80	10,41 ± 4,54	12,24 ± 5,47
	Al menos1	9,85 ± 4,94	15,18 ± 6,20	11,91 ± 6,45	13,66 ± 7,83
	<i>p-valor</i>	0,270	0,675	0,435	0,675
rs944990 FAM120AOS	Sin alelo	9,71 ± 4,62	14,99 ± 5,94	11,50 ± 5,84	13,35 ± 7,01
	Al menos1	8,92 ± 4,30	14,54 ± 5,86	11,01 ± 5,91	12,63 ± 7,39
	<i>p-valor</i>	0,270	0,500	0,445	0,394
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	9,73 ± 4,91	15,51 ± 5,89	12,42 ± 6,41	13,46 ± 7,16
	Al menos1	9,30 ± 4,43	14,58 ± 5,88	10,99 ± 5,78	13,21 ± 7,44
	<i>p-valor</i>	0,923	0,379	0,193	0,737
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	9,01 ± 4,73	14,26 ± 5,78	10,71 ± 5,90	12,00 ± 6,94
	Al menos1	9,82 ± 4,50	15,46 ± 5,95	12,18 ± 6,11	14,33 ± 7,47
	<i>p-valor</i>	0,228	0,235	0,114	0,062
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	9,23 ± 5,11	14,88 ± 6,94	11,58 ± 6,60	12,62 ± 7,24
	Al menos1	9,61 ± 4,28	14,97 ± 5,14	11,50 ± 5,71	13,73 ± 7,37
	<i>p-valor</i>	0,267	0,471	0,751	0,371
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	8,95 ± 4,55	14,42 ± 6,20	11,23 ± 5,91	12,36 ± 6,78
	Al menos1	9,57 ± 4,39	15,02 ± 5,63	11,25 ± 5,85	13,46 ± 7,53
	<i>p-valor</i>	0,216	0,368	0,984	0,419

rs12429545 OLFM4	Sin alelo	9,01 ± 4,35	14,55 ± 6,04	10,88 ± 5,97	12,46 ± 7,14
	Al menos1	10,02 ± 4,71	15,26 ± 5,49	12,17 ± 5,53	14,31 ± 7,26
	<i>p-valor</i>	0,170	0,313	0,066	0,117
rs693839 SPRY2	Sin alelo	8,82 ± 4,36	14,37 ± 5,42	10,70 ± 5,69	12,21 ± 7,06
	Al menos1	10,00 ± 4,76	15,41 ± 6,23	12,23 ± 6,28	14,23 ± 7,44
	<i>p-valor</i>	0,148	0,349	0,155	0,144
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	7,31 ± 3,05	12,70 ± 4,99	8,54 ± 3,26	10,24 ± 5,27
	Al menos1	10,13 ± 4,81	15,63 ± 5,98	12,46 ± 6,40	14,25 ± 7,61
	<i>p-valor</i>	0,005	0,019	0,002	0,009
rs1558902 FTO	Sin alelo	8,73 ± 4,41	13,87 ± 6,31	10,39 ± 5,37	11,49 ± 6,53
	Al menos1	9,58 ± 4,48	15,21 ± 5,63	11,68 ± 6,08	13,74 ± 7,44
	<i>p-valor</i>	0,195	0,090	0,137	0,050
rs17817449 FTO	Sin alelo	8,78 ± 4,34	13,97 ± 6,09	10,46 ± 5,30	11,37 ± 6,47
	Al menos1	9,62 ± 4,52	15,26 ± 5,72	11,73 ± 6,17	13,99 ± 7,49
	<i>p-valor</i>	0,211	0,119	0,166	0,020
rs9939609 FTO	Sin alelo	8,78 ± 4,34	13,97 ± 6,09	10,46 ± 5,30	11,37 ± 6,47
	Al menos1	9,62 ± 4,52	15,25 ± 5,72	11,73 ± 6,17	13,99 ± 7,49
	<i>p-valor</i>	0,211	0,119	0,166	0,020
rs1421085 FTO	Sin alelo	9,07 ± 4,32	14,49 ± 6,28	10,89 ± 5,05	11,80 ± 6,06
	Al menos1	9,63 ± 4,73	15,12 ± 5,72	11,80 ± 6,42	13,95 ± 7,72
	<i>p-valor</i>	0,619	0,504	0,654	0,203
rs3751723 IRX3	Sin alelo	9,56 ± 4,82	14,43 ± 5,06	11,34 ± 6,14	12,90 ± 7,44
	Al menos1	9,39 ± 4,47	15,29 ± 6,40	11,67 ± 6,01	13,59 ± 7,25
	<i>p-valor</i>	0,955	0,665	0,589	0,543
rs4788099 TUFM	Sin alelo	6,58 ± 4,25	15,33 ± 5,98	11,91 ± 5,68	13,36 ± 6,79
	Al menos1	9,38 ± 4,86	14,65 ± 5,83	11,26 ± 6,31	13,26 ± 7,71
	<i>p-valor</i>	0,481	0,551	0,349	0,660
rs6567160 MC4R	Sin alelo	8,78 ± 4,20	14,30 ± 5,96	10,55 ± 5,38	12,23 ± 6,44
	Al menos1	10,75 ± 5,09	16,14 ± 5,58	13,38 ± 6,81	15,32 ± 8,43
	<i>p-valor</i>	0,029	0,027	0,014	0,079
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	9,22 ± 4,32	14,91 ± 5,80	11,43 ± 5,57	12,92 ± 6,93
	Al menos1	10,02 ± 5,20	15,00 ± 6,12	11,76 ± 7,06	14,18 ± 8,12
	<i>p-valor</i>	0,549	0,834	0,740	0,549
rs757318 CRTCL1	Sin alelo	9,27 ± 4,09	14,65 ± 5,13	11,51 ± 4,42	12,43 ± 6,12
	Al menos1	9,51 ± 4,74	15,01 ± 6,08	11,54 ± 6,41	13,53 ± 7,60
	<i>p-valor</i>	0,940	0,910	0,398	0,733
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	8,07 ± 3,54	13,85 ± 5,31	10,25 ± 5,93	10,75 ± 5,88
	Al menos1	9,81 ± 4,78	15,20 ± 6,00	11,85 ± 6,05	13,93 ± 7,51
	<i>p-valor</i>	0,116	0,283	0,169	0,071

D.E.: Desviación estándar.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 3. Comparación de los promedios de los perímetros en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie española.

Varones españoles		PCU	PB	PUC	PCAD	PMUS
		Media ± D.E.	Media±D.E.	Media ±D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	30,53 ± 2,88	22,92 ± 4,32	71,86 ± 11,68	79,46 ± 12,00	43,48 ± 7,94
	Al menos 1	29,76 ± 3,04	22,50 ± 4,16	69,61 ± 12,51	76,91 ± 12,43	43,13 ± 8,39
	<i>p</i> -valor	0,082	0,486	0,138	0,165	0,749
rs543874 SEC16B	Sin alelo	30,09 ± 2,94	22,86 ± 4,29	70,97 ± 12,66	78,17 ± 12,86	43,73 ± 8,63
	Al menos 1	29,88 ± 3,17	22,07 ± 3,99	68,83 ± 11,13	76,72 ± 10,91	42,05 ± 7,05
	<i>p</i> -valor	0,480	0,225	0,310	0,447	0,349
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	30,16 ± 3,00	23,04 ± 4,35	71,10 ± 12,11	78,87 ± 12,16	43,40 ± 8,37
	Al menos 1	29,80 ± 3,02	22,65 ± 3,88	69,99 ± 11,87	77,18 ± 11,52	42,94 ± 7,98
	<i>p</i> -valor	0,395	0,536	0,517	0,416	0,953
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	29,67 ± 3,04	22,48 ± 3,96	69,35 ± 11,63	77,20 ± 12,14	42,44 ± 8,05
	Al menos 1	30,33 ± 2,95	23,30 ± 4,38	71,95 ± 12,27	79,29 ± 11,74	43,94 ± 8,35
	<i>p</i> -valor	0,124	0,149	0,069	0,204	0,187
rs1167627 2 ADCY3	Sin alelo	30,13 ± 2,89	23,02 ± 4,43	71,12 ± 12,80	78,99 ± 12,81	44,21 ± 8,36
	Al menos 1	29,98 ± 3,06	22,47 ± 4,11	70,02 ± 12,04	77,21 ± 12,11	42,82 ± 8,16
	<i>p</i> -valor	0,729	0,397	0,669	0,344	0,260
rs6738627 COBLL1	Sin alelo	30,17 ± 2,86	22,93 ± 3,83	70,31 ± 11,52	78,20 ± 11,85	43,42 ± 8,17
	Al menos 1	29,96 ± 3,08	22,47 ± 4,42	70,38 ± 12,71	77,50 ± 12,62	43,14 ± 8,29
	<i>p</i> -valor	0,504	0,332	0,883	0,684	0,708
rs1801725 CASR	Sin alelo	30,05 ± 3,06	22,56 ± 4,15	70,42 ± 12,56	77,22 ± 12,46	43,14 ± 8,18
	Al menos 1	29,97 ± 2,86	22,83 ± 4,40	70,20 ± 11,55	79,12 ± 11,95	43,51 ± 8,42
	<i>p</i> -valor	0,869	0,695	0,886	0,325	0,907
rs1093839 7 GNPDA2	Sin alelo	30,09 ± 3,27	22,60 ± 4,23	70,14 ± 12,06	77,96 ± 12,24	42,37 ± 7,59
	Al menos 1	30,00 ± 2,88	23,04 ± 4,19	70,99 ± 12,02	78,46 ± 11,85	43,65 ± 8,50
	<i>p</i> -valor	0,955	0,390	0,493	0,782	0,446
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	29,68 ± 2,81	22,68 ± 4,30	70,03 ± 11,93	77,78 ± 12,08	42,44 ± 7,63
	Al menos 1	30,43 ± 3,17	23,17 ± 4,08	71,54 ± 12,12	78,93 ± 11,83	44,20 ± 8,83
	<i>p</i> -valor	0,135	0,285	0,320	0,496	0,222
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	30,09 ± 2,88	23,00 ± 4,34	70,98 ± 12,34	78,54 ± 12,50	44,04 ± 8,41
	Al menos 1	29,89 ± 3,31	21,81 ± 3,81	68,94 ± 12,04	76,00 ± 11,82	41,45 ± 7,55
	<i>p</i> -valor	0,430	0,105	0,263	0,270	0,063
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	30,31 ± 3,04	22,84 ± 4,25	70,13 ± 12,29	77,72 ± 12,25	43,42 ± 8,70
	Al menos 1	29,93 ± 2,99	22,57 ± 4,21	70,44 ± 12,29	77,77 ± 12,39	43,18 ± 8,08
	<i>p</i> -valor	0,467	0,535	0,910	0,899	0,905
rs13253111 ELP3	Sin alelo	29,66 ± 2,91	22,25 ± 4,14	69,16 ± 12,31	76,87 ± 12,21	43,42 ± 8,42
	Al menos 1	30,17 ± 3,04	22,78 ± 4,24	70,79 ± 12,24	78,08 ± 12,39	43,18 ± 8,18
	<i>p</i> -valor	0,333	0,412	0,402	0,539	0,939
rs944990 FAM120A OS	Sin alelo	29,56 ± 2,83	22,54 ± 4,19	70,19 ± 12,67	77,14 ± 12,02	42,54 ± 7,98
	Al menos 1	30,53 ± 3,11	23,31 ± 4,21	71,33 ± 11,33	79,56 ± 11,85	44,02 ± 8,46
	<i>p</i> -valor	0,044	0,124	0,231	0,114	0,238
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	30,35 ± 2,91	23,19 ± 4,54	71,19 ± 12,72	78,72 ± 12,28	44,13 ± 8,44
	Al menos 1	29,80 ± 3,05	22,25 ± 3,93	69,77 ± 11,93	77,09 ± 12,35	42,62 ± 8,05
	<i>p</i> -valor	0,181	0,201	0,496	0,424	0,234
rs1088774 1 PAPSS2	Sin alelo	30,05 ± 2,93	22,72 ± 4,14	70,07 ± 11,84	78,04 ± 11,90	43,38 ± 8,54
	Al menos 1	30,01 ± 3,08	22,56 ± 4,29	70,61 ± 12,66	77,51 ± 12,73	43,12 ± 7,98
	<i>p</i> -valor	0,911	0,761	0,838	0,761	0,886
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	30,42 ± 3,00	23,13 ± 3,90	71,81 ± 11,66	79,22 ± 11,63	43,94 ± 7,72
	Al menos 1	29,80 ± 2,99	22,34 ± 4,37	69,47 ± 12,57	76,87 ± 12,65	42,82 ± 8,52

	<i>p-valor</i>	0,181	0,102	0,103	0,211	0,190
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	30,47 ± 2,93	23,27 ± 3,83	72,08 ± 11,82	79,85 ± 11,49	44,21 ± 7,76
	Al menos 1	29,72 ± 3,02	22,66 ± 4,43	69,79 ± 12,10	77,25 ± 12,18	42,58 ± 8,50
	<i>p-valor</i>	0,078	0,112	0,091	0,086	0,077
rs1242954 5 OLFM4	Sin alelo	29,93 ± 2,94	22,83 ± 4,16	70,33 ± 11,52	78,20 ± 11,69	43,21 ± 8,28
	Al menos 1	30,28 ± 3,16	23,17 ± 4,33	71,93 ± 13,46	78,66 ± 12,80	43,33 ± 8,15
	<i>p-valor</i>	0,518	0,597	0,592	0,810	0,810
rs693839 SPRY2	Sin alelo	30,19 ± 2,97	22,93 ± 3,90	71,25 ± 11,68	78,86 ± 11,80	43,84 ± 7,71
	Al menos 1	29,90 ± 3,04	22,41 ± 4,44	69,66 ± 12,69	76,90 ± 12,69	42,78 ± 8,61
	<i>p-valor</i>	0,456	0,255	0,226	0,140	0,280
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	30,05 ± 2,99	22,31 ± 4,55	70,20 ± 13,66	76,23 ± 12,59	43,66 ± 8,47
	Al menos 1	30,02 ± 3,02	22,74 ± 4,11	70,40 ± 11,82	78,24 ± 12,23	43,11 ± 8,17
	<i>p-valor</i>	0,895	0,299	0,535	0,226	0,786
rs1558902 FTO	Sin alelo	30,21 ± 2,80	22,88 ± 4,23	70,52 ± 11,88	78,01 ± 12,76	43,87 ± 8,31
	Al menos 1	29,92 ± 3,12	22,93 ± 4,19	70,84 ± 12,13	78,47 ± 11,53	42,88 ± 8,19
	<i>p-valor</i>	0,328	0,969	0,879	0,760	0,315
rs1781744 9 FTO	Sin alelo	30,22 ± 2,95	22,90 ± 4,33	70,85 ± 12,29	78,08 ± 12,84	44,05 ± 8,77
	Al menos 1	29,92 ± 3,04	22,92 ± 4,13	70,66 ± 11,91	78,43 ± 11,49	42,78 ± 7,89
	<i>p-valor</i>	0,399	0,929	0,965	0,815	0,296
rs9939609 FTO	Sin alelo	30,22 ± 2,95	22,90 ± 4,34	70,85 ± 12,29	70,08 ± 12,84	44,05 ± 8,77
	Al menos 1	29,92 ± 3,04	22,92 ± 4,13	70,66 ± 11,91	78,43 ± 11,49	42,78 ± 7,89
	<i>p-valor</i>	0,399	0,929	0,965	0,815	0,296
rs1421085 FTO	Sin alelo	30,21 ± 2,80	22,81 ± 4,24	70,38 ± 11,95	77,71 ± 12,79	43,87 ± 8,31
	Al menos 1	29,92 ± 3,12	22,54 ± 4,20	70,34 ± 12,48	77,78 ± 12,09	42,88 ± 8,19
	<i>p-valor</i>	0,328	0,580	0,890	0,965	0,315
rs3751723 IRX3	Sin alelo	30,13 ± 3,25	22,79 ± 4,43	70,37 ± 13,08	78,06 ± 13,30	42,86 ± 9,05
	Al menos 1	29,97 ± 2,85	22,54 ± 4,08	70,34 ± 11,76	77,57 ± 11,71	43,49 ± 7,69
	<i>p-valor</i>	0,927	0,771	0,808	0,673	0,497
rs4788099 TUFM	Sin alelo	30,14 ± 2,91	22,85 ± 4,28	71,36 ± 12,35	78,90 ± 12,30	43,76 ± 8,11
	Al menos 1	29,94 ± 3,08	22,45 ± 4,16	69,45 ± 12,16	76,74 ± 12,31	42,79 ± 8,34
	<i>p-valor</i>	0,632	0,468	0,304	0,290	0,377
rs6567160 MC4R	Sin alelo	29,79 ± 3,02	22,31 ± 4,16	69,48 ± 12,44	76,90 ± 12,55	42,78 ± 8,10
	Al menos 1	30,34 ± 2,97	23,06 ± 4,25	71,47 ± 12,00	78,86 ± 12,00	43,85 ± 8,40
	<i>p-valor</i>	0,226	0,240	0,183	0,311	0,381
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	29,92 ± 2,94	22,73 ± 4,21	70,31 ± 11,88	77,99 ± 12,34	43,24 ± 8,41
	Al menos 1	30,26 ± 3,15	22,45 ± 4,23	70,45 ± 13,10	77,29 ± 12,36	43,26 ± 7,90
	<i>p-valor</i>	0,595	0,624	0,779	0,596	0,987
rs757318 CRTC1	Sin alelo	29,83 ± 3,08	21,96 ± 4,71	67,95 ± 11,63	75,67 ± 13,30	42,67 ± 9,16
	Al menos 1	30,08 ± 2,99	22,81 ± 4,07	70,96 ± 12,37	78,28 ± 12,05	43,39 ± 8,00
	<i>p-valor</i>	0,593	0,149	0,125	0,189	0,488
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	30,25 ± 3,05	23,10 ± 4,30	72,38 ± 11,74	79,79 ± 11,65	44,22 ± 7,94
	Al menos 1	30,00 ± 3,00	22,56 ± 4,20	70,02 ± 12,34	77,43 ± 12,43	43,09 ± 8,28
	<i>p-valor</i>	0,694	0,520	0,305	0,338	0,440

D.E.: Desviación estándar; PCU: Perímetro del cuello; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; PCAD: Perímetro de la Cadera; PMUS: Perímetro del muslo.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 4. Comparación de los promedios de los perímetros en función de la ausencia o la presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie española.

Mujeres españolas		PCU	PB	PUC	PCAD	PMUS
		Media ± D.E.	Media±D.E.	Media ±D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	28,76 ± 2,66	22,67 ± 3,02	66,73 ± 8,26	78,58 ± 9,85	45,19 ± 6,77
	Al menos 1	29,24 ± 2,66	23,24 ± 4,13	68,90 ± 10,03	81,37 ± 11,18	45,78 ± 8,41
	<i>p-valor</i>	0,458	0,484	0,325	0,247	0,839
rs543874 SEC16B	Sin alelo	29,00 ± 2,71	22,98 ± 3,80	67,96 ± 9,14	80,64 ± 10,32	45,76 ± 7,97
	Al menos 1	29,25 ± 2,59	23,22 ± 3,82	68,65 ± 10,34	80,03 ± 11,89	45,21 ± 7,81
	<i>p-valor</i>	0,701	0,905	0,867	0,487	0,548
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	29,36 ± 2,76	23,12 ± 3,68	68,28 ± 9,75	80,63 ± 11,01	45,92 ± 7,46
	Al menos 1	28,51 ± 2,37	22,51 ± 3,53	65,87 ± 8,64	77,41 ± 9,51	44,71 ± 9,00
	<i>p-valor</i>	0,177	0,259	0,178	0,130	0,498
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	28,86 ± 2,39	22,74 ± 3,47	67,21 ± 9,54	78,93 ± 10,81	45,06 ± 7,94
	Al menos 1	29,23 ± 2,82	23,15 ± 3,76	68,10 ± 9,58	80,55 ± 10,72	45,88 ± 7,91
	<i>p-valor</i>	0,596	0,372	0,407	0,249	0,481
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	28,23 ± 2,06	22,03 ± 2,86	65,52 ± 7,92	79,45 ± 10,47	43,69 ± 7,04
	Al menos 1	29,34 ± 2,77	23,41 ± 4,03	69,08 ± 9,86	80,80 ± 10,94	46,25 ± 8,10
	<i>p-valor</i>	0,156	0,054	0,081	0,542	0,135
rs6738627 COBLL1	Sin alelo	28,71 ± 2,46	22,85 ± 3,37	68,18 ± 8,60	81,12 ± 11,31	45,45 ± 7,84
	Al menos 1	29,46 ± 2,82	23,28 ± 4,24	68,18 ± 10,47	79,70 ± 10,24	45,74 ± 8,02
	<i>p-valor</i>	0,188	0,435	0,940	0,466	0,944
rs1801725 CASR	Sin alelo	29,09 ± 2,85	23,27 ± 3,70	68,32 ± 10,05	80,50 ± 11,38	45,76 ± 8,17
	Al menos 1	29,07 ± 2,12	22,52 ± 4,03	67,81 ± 8,08	80,31 ± 9,32	45,15 ± 7,19
	<i>p-valor</i>	0,916	0,530	0,948	0,981	0,741
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	29,79 ± 2,86	23,55 ± 3,75	68,82 ± 9,66	80,51 ± 10,66	46,69 ± 8,45
	Al menos 1	28,71 ± 2,49	22,70 ± 3,58	67,21 ± 9,48	79,61 ± 10,83	45,00 ± 7,57
	<i>p-valor</i>	0,155	0,196	0,294	0,675	0,322
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	28,57 ± 2,58	22,75 ± 3,70	66,87 ± 9,54	79,20 ± 10,37	44,43 ± 7,64
	Al menos 1	29,65 ± 2,66	23,25 ± 3,58	68,75 ± 9,51	80,72 ± 11,18	46,87 ± 8,04
	<i>p-valor</i>	0,074	0,476	0,170	0,388	0,143
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	28,78 ± 2,78	22,72 ± 4,08	67,68 ± 10,39	79,69 ± 11,76	44,76 ± 8,28
	Al menos 1	29,89 ± 2,17	23,84 ± 2,93	69,34 ± 7,00	82,22 ± 7,99	47,55 ± 6,59
	<i>p-valor</i>	0,096	0,089	0,222	0,131	0,039
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	29,06 ± 2,56	22,44 ± 3,73	66,81 ± 9,54	77,61 ± 10,72	43,90 ± 7,05
	Al menos 1	29,10 ± 2,71	23,20 ± 3,82	68,51 ± 9,51	81,14 ± 10,76	46,02 ± 8,07
	<i>p-valor</i>	0,698	0,394	0,574	0,181	0,281
rs13253111 ELP3	Sin alelo	28,84 ± 2,77	22,54 ± 3,64	66,41 ± 8,00	79,26 ± 9,27	45,96 ± 6,76
	Al menos 1	29,14 ± 2,65	23,23 ± 3,85	68,78 ± 9,93	80,85 ± 11,28	45,47 ± 8,27
	<i>p-valor</i>	0,494	0,697	0,341	0,564	0,636
rs944990 FAM120AOS	Sin alelo	28,83 ± 2,70	22,98 ± 3,69	67,79 ± 10,05	80,46 ± 11,23	44,89 ± 7,73
	Al menos 1	29,35 ± 2,62	22,99 ± 3,62	67,72 ± 9,14	79,42 ± 10,35	46,22 ± 8,05
	<i>p-valor</i>	0,525	0,917	0,980	0,519	0,519
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	29,07 ± 2,73	23,54 ± 3,93	68,34 ± 10,02	80,24 ± 10,96	45,27 ± 8,38
	Al menos 1	29,10 ± 2,64	22,76 ± 3,71	68,08 ± 9,24	80,57 ± 10,77	45,79 ± 7,62
	<i>p-valor</i>	0,934	0,328	0,932	0,829	0,691
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	28,78 ± 2,78	22,32 ± 3,64	66,59 ± 8,90	78,85 ± 9,98	43,95 ± 7,68
	Al menos 1	29,33 ± 2,55	23,64 ± 3,84	69,45 ± 9,84	81,71 ± 11,32	46,85 ± 7,88
	<i>p-valor</i>	0,239	0,139	0,114	0,169	0,039
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	28,75 ± 2,98	23,01 ± 4,21	67,90 ± 10,49	79,84 ± 11,35	45,87 ± 8,96
	Al menos 1	29,25 ± 2,50	23,09 ± 3,55	68,34 ± 8,91	80,83 ± 10,50	45,41 ± 7,20
	<i>p-valor</i>	0,494	0,600	0,898	0,712	0,750
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	28,91 ± 2,80	23,01 ± 3,70	67,83 ± 9,76	79,75 ± 10,10	46,12 ± 8,43
	Al menos 1	29,20 ± 2,58	22,97 ± 3,62	67,69 ± 9,42	80,04 ± 11,30	45,17 ± 7,47
	<i>p-valor</i>	0,570	0,987	0,811	0,987	0,451
rs12429545 OLFM4	Sin alelo	28,87 ± 2,68	22,86 ± 3,80	67,27 ± 9,80	79,55 ± 11,14	45,71 ± 8,23
	Al menos 1	29,65 ± 2,58	23,32 ± 3,21	69,04 ± 8,80	80,84 ± 9,71	45,29 ± 7,09

	<i>p-valor</i>	0,195	0,333	0,190	0,300	0,963
rs693839 SPRY2	Sin alelo	28,95 ± 2,70	22,98 ± 3,47	67,27 ± 9,30	80,58 ± 10,89	45,41 ± 6,48
	Al menos 1	29,20 ± 2,97	23,11 ± 4,08	68,95 ± 9,67	80,33 ± 10,80	45,75 ± 9,01
	<i>p-valor</i>	0,784	0,768	0,228	0,950	0,992
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	28,24 ± 2,92	21,89 ± 3,34	64,21 ± 8,07	77,74 ± 10,58	43,71 ± 7,68
	Al menos 1	29,32 ± 2,56	23,42 ± 3,87	69,42 ± 9,61	81,28 ± 10,78	46,14 ± 7,91
	<i>p-valor</i>	0,106	0,073	0,010	0,099	0,160
rs1558902 FTO	Sin alelo	28,76 ± 2,35	22,25 ± 3,69	66,28 ± 8,71	77,82 ± 9,72	44,68 ± 7,98
	Al menos 1	29,23 ± 2,79	23,37 ± 3,58	68,52 ± 9,90	80,99 ± 11,14	45,99 ± 7,87
	<i>p-valor</i>	0,552	0,088	0,195	0,067	0,496
rs17817449 FTO	Sin alelo	28,83 ± 2,39	22,36 ± 3,61	66,29 ± 8,69	78,13 ± 9,73	45,30 ± 8,11
	Al menos 1	29,22 ± 2,80	23,39 ± 3,63	68,69 ± 9,98	81,03 ± 11,25	45,75 ± 7,82
	<i>p-valor</i>	0,621	0,112	0,134	0,089	0,837
rs9939609 FTO	Sin alelo	28,83 ± 2,39	22,36 ± 3,61	66,29 ± 8,69	78,13 ± 9,73	45,30 ± 8,11
	Al menos 1	29,22 ± 2,80	23,39 ± 3,63	68,69 ± 9,98	81,03 ± 11,25	45,75 ± 7,82
	<i>p-valor</i>	0,621	0,112	0,134	0,089	0,837
rs1421085 FTO	Sin alelo	28,76 ± 2,35	22,62 ± 3,89	67,36 ± 7,79	79,18 ± 9,58	44,68 ± 7,98
	Al menos 1	29,23 ± 2,79	23,24 ± 3,76	68,53 ± 10,17	80,99 ± 11,29	45,99 ± 7,87
	<i>p-valor</i>	0,552	0,632	0,724	0,381	0,496
rs3751723 IRX3	Sin alelo	28,74 ± 2,68	22,36 ± 3,76	66,38 ± 8,73	78,25 ± 9,69	43,94 ± 6,96
	Al menos 1	29,37 ± 2,64	23,55 ± 3,77	69,48 ± 9,88	82,02 ± 11,33	46,78 ± 8,35
	<i>p-valor</i>	0,281	0,162	0,081	0,086	0,087
rs4788099 TUFM	Sin alelo	28,86 ± 2,47	23,38 ± 3,31	67,90 ± 8,88	81,30 ± 10,44	46,16 ± 7,31
	Al menos 1	29,23 ± 2,79	22,82 ± 4,12	68,37 ± 9,97	79,83 ± 11,08	45,18 ± 8,31
	<i>p-valor</i>	0,687	0,282	0,862	0,313	0,333
rs6567160 MC4R	Sin alelo	28,66 ± 2,46	22,71 ± 3,73	67,38 ± 8,78	79,46 ± 9,91	45,07 ± 7,84
	Al menos 1	29,86 ± 2,86	23,71 ± 3,88	69,71 ± 10,70	82,31 ± 12,20	46,58 ± 8,00
	<i>p-valor</i>	0,053	0,188	0,234	0,183	0,434
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	28,74 ± 2,60	22,89 ± 3,81	67,85 ± 9,27	80,41 ± 10,70	45,45 ± 7,58
	Al menos 1	29,67 ± 2,70	23,43 ± 3,79	68,94 ± 10,10	80,53 ± 11,15	45,92 ± 8,66
	<i>p-valor</i>	0,180	0,780	0,792	0,832	0,816
rs757318 CRTC1	Sin alelo	28,46 ± 2,58	22,92 ± 3,52	67,80 ± 8,87	79,74 ± 11,18	44,72 ± 8,09
	Al menos 1	29,24 ± 2,67	23,09 ± 3,88	68,28 ± 9,70	80,63 ± 10,75	45,81 ± 7,87
	<i>p-valor</i>	0,341	0,777	0,983	0,745	0,632
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	27,83 ± 1,81	22,64 ± 3,77	68,23 ± 9,76	81,73 ± 10,33	45,90 ± 7,29
	Al menos 1	29,29 ± 2,73	23,16 ± 3,82	68,16 ± 9,48	80,13 ± 10,94	45,52 ± 8,07
	<i>p-valor</i>	0,062	0,373	0,866	0,482	0,742

D.E.: Desviación estándar; PCU: Perímetro del cuello; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; PCAD: Perímetro de la Cadera; PMUS: Perímetro del muslo.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 5. Comparación de promedios de los índices de distribución adiposa y de peso en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie española.

Varones españoles		IMC	IMT	ICT	ICC	ICM
		Media ± D.E.	Media±D.E.	Media ±D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	19,96 ± 4,01	13,57 ± 2,40	0,49 ± 0,06	0,91 ± 0,07	1,67 ± 0,21
	Al menos 1	19,34 ± 4,04	13,45 ± 2,37	0,48 ± 0,06	0,91 ± 0,07	1,63 ± 0,17
	<i>p</i> -valor	0,188	0,695	0,525	0,917	0,170
rs543874 SEC16B	Sin alelo	19,78 ± 4,28	13,64 ± 2,56	0,49 ± 0,07	0,91 ± 0,07	1,64 ± 0,19
	Al menos 1	18,97 ± 3,31	13,13 ± 1,81	0,48 ± 0,05	0,90 ± 0,06	1,65 ± 0,18
	<i>p</i> -valor	0,345	0,435	0,443	0,245	0,526
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	19,88 ± 4,12	13,64 ± 2,42	0,49 ± 0,06	0,90 ± 0,06	1,64 ± 0,19
	Al menos 1	19,44 ± 3,93	13,51 ± 5,51	0,49 ± 0,06	0,91 ± 0,06	1,64 ± 0,18
	<i>p</i> -valor	0,443	0,603	0,825	0,287	0,797
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	19,27 ± 3,74	13,32 ± 2,18	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,06	1,63 ± 0,18
	Al menos 1	20,15 ± 4,29	13,84 ± 2,65	0,49 ± 0,07	0,91 ± 0,07	1,65 ± 0,19
	<i>p</i> -valor	0,126	0,181	0,108	0,452	0,347
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	20,00 ± 4,49	13,53 ± 2,66	0,48 ± 0,07	0,90 ± 0,06	1,62 ± 0,14
	Al menos 1	19,35 ± 3,81	13,47 ± 2,25	0,49 ± 0,06	0,91 ± 0,07	1,65 ± 0,20
	<i>p</i> -valor	0,429	0,571	0,254	0,791	0,386
rs6738627 COBLL1	Sin alelo	19,65 ± 3,65	13,46 ± 2,24	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,06	1,64 ± 0,17
	Al menos 1	19,48 ± 4,25	13,51 ± 2,46	0,49 ± 0,07	0,91 ± 0,07	1,65 ± 0,19
	<i>p</i> -valor	0,418	0,651	0,642	0,549	0,891
rs1801725 CASR	Sin alelo	19,60 ± 4,03	13,64 ± 2,34	0,49 ± 0,06	0,91 ± 0,06	1,65 ± 0,19
	Al menos 1	19,41 ± 4,08	13,12 ± 2,43	0,47 ± 0,07	0,89 ± 0,07	1,63 ± 0,19
	<i>p</i> -valor	0,808	0,086	0,058	0,014	0,580
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	19,48 ± 3,72	13,44 ± 2,14	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,05	1,66 ± 0,21
	Al menos 1	19,85 ± 4,20	13,66 ± 2,57	0,49 ± 0,07	0,91 ± 0,07	1,63 ± 0,17
	<i>p</i> -valor	0,553	0,849	0,714	0,850	0,410
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	19,58 ± 4,12	13,59 ± 2,60	0,49 ± 0,06	0,90 ± 0,06	1,65 ± 0,16
	Al menos 1	19,92 ± 3,99	13,60 ± 2,27	0,49 ± 0,06	0,91 ± 0,07	1,64 ± 0,21
	<i>p</i> -valor	0,355	0,607	0,535	0,744	0,294
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	19,92 ± 4,20	13,70 ± 2,53	0,49 ± 0,07	0,90 ± 0,07	1,62 ± 0,16
	Al menos 1	18,70 ± 3,50	13,02 ± 1,93	0,48 ± 0,06	0,91 ± 0,06	1,68 ± 0,23
	<i>p</i> -valor	0,062	0,089	0,516	0,609	0,060
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	19,59 ± 4,34	13,41 ± 2,46	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,05	1,63 ± 0,17
	Al menos 1	19,53 ± 3,93	13,52 ± 2,35	0,49 ± 0,06	0,91 ± 0,07	1,65 ± 0,19
	<i>p</i> -valor	0,827	0,543	0,466	0,838	0,664
rs13253111 ELP3	Sin alelo	19,29 ± 4,06	13,42 ± 2,19	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,06	1,61 ± 0,16
	Al menos 1	19,64 ± 4,03	13,52 ± 2,44	0,49 ± 0,06	0,91 ± 0,07	1,66 ± 0,19
	<i>p</i> -valor	0,509	0,660	0,579	0,399	0,323
rs944990 FAM120AOS	Sin alelo	19,50 ± 4,15	13,63 ± 2,53	0,49 ± 0,07	0,91 ± 0,07	1,65 ± 0,16
	Al menos 1	20,00 ± 3,98	13,57 ± 2,38	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,06	1,63 ± 0,21
	<i>p</i> -valor	0,155	0,984	0,646	0,349	0,134
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	20,06 ± 4,34	13,80 ± 2,50	0,49 ± 0,07	0,90 ± 0,07	1,62 ± 0,16
	Al menos 1	19,19 ± 3,78	13,28 ± 2,27	0,48 ± 0,06	0,91 ± 0,06	1,65 ± 0,20
	<i>p</i> -valor	0,198	0,169	0,598	0,497	0,458
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	19,26 ± 3,86	13,17 ± 2,29	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,07	1,64 ± 0,20
	Al menos 1	19,79 ± 4,18	13,78 ± 2,43	0,49 ± 0,07	0,91 ± 0,07	1,65 ± 0,17
	<i>p</i> -valor	0,332	0,063	0,152	0,183	0,425
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	20,00 ± 3,77	13,72 ± 2,35	0,49 ± 0,06	0,91 ± 0,07	1,65 ± 0,21
	Al menos 1	19,27 ± 4,17	13,35 ± 2,39	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,06	1,64 ± 0,17
	<i>p</i> -valor	0,078	0,116	0,198	0,798	0,937
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	20,09 ± 3,85	13,71 ± 2,38	0,49 ± 0,07	0,90 ± 0,07	1,65 ± 0,21
	Al menos 1	19,49 ± 4,19	13,51 ± 2,50	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,06	1,63 ± 0,17
	<i>p</i> -valor	0,089	0,308	0,345	0,486	0,711
rs12429545	Sin alelo	19,59 ± 3,97	13,51 ± 2,36	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,06	1,64 ± 0,19
	Al menos 1	20,18 ± 4,32	13,86 ± 2,71	0,49 ± 0,07	0,91 ± 0,06	1,65 ± 0,16

OLFM4	<i>p-valor</i>	0,443	0,503	0,760	0,109	0,477
rs693839 SPRY2	Sin alelo	19,62 ± 3,67	13,41 ± 2,27	0,49 ± 0,06	0,90 ± 0,06	1,64 ± 0,18
	Al menos 1	19,49 ± 4,31	13,56 ± 2,46	0,48 ± 0,06	0,91 ± 0,07	1,64 ± 0,19
	<i>p-valor</i>	0,434	0,854	0,636	0,866	0,637
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	19,36 ± 4,43	13,46 ± 2,54	0,49 ± 0,07	0,92 ± 0,06	1,62 ± 0,15
	Al menos 1	19,61 ± 3,91	13,50 ± 2,33	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,07	1,65 ± 0,19
	<i>p-valor</i>	0,385	0,852	0,856	0,103	0,383
rs1558902 FTO	Sin alelo	19,43 ± 3,81	13,30 ± 2,17	0,48 ± 0,06	0,91 ± 0,06	1,62 ± 0,17
	Al menos 1	19,90 ± 4,19	13,76 ± 2,58	0,49 ± 0,07	0,90 ± 0,07	1,66 ± 0,19
	<i>p-valor</i>	0,401	0,183	0,489	0,616	0,486
rs17817449 FTO	Sin alelo	19,50 ± 4,04	13,32 ± 2,26	0,48 ± 0,06	0,91 ± 0,06	1,62 ± 0,17
	Al menos 1	19,86 ± 4,07	13,74 ± 2,54	0,49 ± 0,07	0,90 ± 0,07	1,65 ± 0,19
	<i>p-valor</i>	0,413	0,170	0,634	0,364	0,702
rs9939609 FTO	Sin alelo	19,50 ± 4,04	13,32 ± 2,26	0,48 ± 0,06	0,91 ± 0,06	1,62 ± 0,17
	Al menos 1	19,86 ± 4,07	13,74 ± 2,54	0,49 ± 0,07	0,90 ± 0,07	1,65 ± 0,19
	<i>p-valor</i>	0,413	0,170	0,634	0,364	0,702
rs1421085 FTO	Sin alelo	19,34 ± 3,69	13,23 ± 2,11	0,48 ± 0,06	0,91 ± 0,06	1,62 ± 0,17
	Al menos 1	19,67 ± 4,23	13,65 ± 2,51	0,49 ± 0,07	0,90 ± 0,07	1,66 ± 0,19
	<i>p-valor</i>	0,777	0,282	0,584	0,717	0,486
rs3751723 IRX3	Sin alelo	19,54 ± 4,28	13,45 ± 2,55	0,48 ± 0,07	0,90 ± 0,07	1,66 ± 0,21
	Al menos 1	19,55 ± 3,89	13,52 ± 2,27	0,49 ± 0,06	0,91 ± 0,06	1,63 ± 0,17
	<i>p-valor</i>	0,706	0,573	0,626	0,808	0,474
rs4788099 TUFM	Sin alelo	19,67 ± 4,22	13,38 ± 2,48	0,49 ± 0,06	0,91 ± 0,07	1,64 ± 0,18
	Al menos 1	19,43 ± 3,87	13,60 ± 2,29	0,49 ± 0,06	0,91 ± 0,06	1,64 ± 0,19
	<i>p-valor</i>	0,888	0,283	0,931	0,777	0,927
rs6567160 MC4R	Sin alelo	19,33 ± 3,91	13,48 ± 2,24	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,07	1,64 ± 0,19
	Al menos 1	19,83 ± 4,18	13,51 ± 2,55	0,49 ± 0,07	0,91 ± 0,07	1,65 ± 0,19
	<i>p-valor</i>	0,452	0,634	0,958	0,745	0,859
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	19,55 ± 4,01	13,44 ± 2,45	0,48 ± 0,06	0,90 ± 0,07	1,64 ± 0,18
	Al menos 1	19,55 ± 4,12	13,60 ± 2,24	0,49 ± 0,06	0,91 ± 0,07	1,64 ± 0,19
	<i>p-valor</i>	0,826	0,445	0,453	0,511	0,407
rs757318 CRTC1	Sin alelo	18,90 ± 4,41	13,08 ± 2,47	0,47 ± 0,05	0,90 ± 0,06	1,62 ± 0,19
	Al menos 1	19,71 ± 3,93	13,60 ± 2,35	0,49 ± 0,07	0,91 ± 0,07	1,65 ± 0,18
	<i>p-valor</i>	0,095	0,075	0,121	0,848	0,497
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	20,16 ± 3,89	13,56 ± 2,39	0,49 ± 0,07	0,91 ± 0,06	1,65 ± 0,15
	Al menos 1	19,45 ± 4,06	13,48 ± 2,38	0,48 ± 0,06	0,91 ± 0,07	1,64 ± 0,19
	<i>p-valor</i>	0,250	0,944	0,955	0,807	0,810

D.E.: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; IMT: Índice de Masa Triponderal; ICT: Índice Cintura-Talla; ICC: Índice Cintura-Cadera; ICM: Índice Cintura-Muslo.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 6. Comparación de promedios de los índices de distribución adiposa y de peso en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie española.

Mujeres españolas		IMC	IMT	ICT	ICC	ICM
		Media ± D.E.	Media±D.E.	Media ±D.E.	Media ± D.E.	Media ± D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	19,13 ± 2,83	13,04 ± 1,82	0,45 ± 0,05	0,85 ± 0,07	1,49 ± 0,12
	Al menos 1	20,01 ± 4,21	13,45 ± 2,51	0,46 ± 0,06	0,85 ± 0,06	1,52 ± 0,17
	<i>p</i> -valor	0,457	0,569	0,466	0,963	0,501
rs543874 SEC16B	Sin alelo	19,74 ± 3,80	13,28 ± 2,32	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,50 ± 0,17
	Al menos 1	19,68 ± 3,92	13,38 ± 2,31	0,47 ± 0,06	0,86 ± 0,06	1,53 ± 0,13
	<i>p</i> -valor	0,963	0,724	0,547	0,203	0,196
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	19,65 ± 3,66	13,23 ± 2,18	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,52 ± 0,14
	Al menos 1	19,28 ± 3,70	13,23 ± 2,34	0,45 ± 0,05	0,86 ± 0,06	1,50 ± 0,20
	<i>p</i> -valor	0,536	0,806	0,516	0,658	0,343
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	19,28 ± 3,38	13,16 ± 2,09	0,46 ± 0,06	0,86 ± 0,07	1,52 ± 0,16
	Al menos 1	19,76 ± 3,84	13,28 ± 2,29	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,51 ± 0,16
	<i>p</i> -valor	0,435	0,826	0,988	0,214	0,471
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	18,80 ± 3,12	12,82 ± 2,02	0,45 ± 0,05	0,83 ± 0,07	1,52 ± 0,14
	Al menos 1	20,04 ± 4,00	13,49 ± 2,39	0,47 ± 0,05	0,86 ± 0,06	1,51 ± 0,16
	<i>p</i> -valor	0,148	0,187	0,094	0,094	0,303
rs6738627 COBLL1	Sin alelo	19,72 ± 3,36	13,34 ± 1,99	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,52 ± 0,17
	Al menos 1	19,72 ± 4,31	13,28 ± 2,63	0,46 ± 0,06	0,85 ± 0,06	1,50 ± 0,15
	<i>p</i> -valor	0,636	0,622	0,671	0,586	0,658
rs1801725 CASR	Sin alelo	19,87 ± 3,97	13,37 ± 2,30	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,51 ± 0,16
	Al menos 1	19,34 ± 3,44	13,16 ± 2,36	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,52 ± 0,15
	<i>p</i> -valor	0,521	0,542	0,940	0,587	0,466
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	20,19 ± 3,92	13,74 ± 2,41	0,47 ± 0,06	0,86 ± 0,07	1,54 ± 0,20
	Al menos 1	19,26 ± 3,50	12,98 ± 2,06	0,45 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,50 ± 0,13
	<i>p</i> -valor	0,122	0,036	0,125	0,345	0,552
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	19,24 ± 3,35	13,19 ± 2,16	0,46 ± 0,06	0,85 ± 0,06	1,53 ± 0,17
	Al menos 1	19,95 ± 3,98	13,29 ± 2,27	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,07	1,49 ± 0,14
	<i>p</i> -valor	0,360	0,786	0,695	0,425	0,256
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	19,55 ± 4,04	13,31 ± 2,35	0,46 ± 0,06	0,85 ± 0,06	1,53 ± 0,16
	Al menos 1	20,13 ± 3,26	13,31 ± 2,23	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,07	1,47 ± 0,16
	<i>p</i> -valor	0,292	0,987	0,941	0,686	0,033
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	19,26 ± 3,77	13,38 ± 2,24	0,46 ± 0,06	0,86 ± 0,07	1,54 ± 0,17
	Al menos 1	19,83 ± 3,84	13,30 ± 2,33	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,51 ± 0,15
	<i>p</i> -valor	0,818	0,493	0,580	0,186	0,421
rs13253111 ELP3	Sin alelo	19,27 ± 2,75	13,00 ± 1,59	0,45 ± 0,04	0,84 ± 0,05	1,46 ± 0,11
	Al menos 1	19,87 ± 4,12	13,42 ± 2,50	0,46 ± 0,06	0,85 ± 0,06	1,53 ± 0,17
	<i>p</i> -valor	0,756	0,777	0,233	0,194	0,016
rs944990 FAM120AOS	Sin alelo	19,59 ± 3,65	13,24 ± 2,17	0,46 ± 0,06	0,85 ± 0,06	1,52 ± 0,18
	Al menos 1	19,56 ± 3,69	13,23 ± 2,49	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,50 ± 0,14
	<i>p</i> -valor	0,609	0,708	0,940	0,424	0,564
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	20,11 ± 3,97	13,68 ± 2,30	0,47 ± 0,06	0,86 ± 0,07	1,53 ± 0,17
	Al menos 1	19,48 ± 3,73	13,09 ± 2,29	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,50 ± 0,14
	<i>p</i> -valor	0,335	0,116	0,421	0,359	0,349
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	18,92 ± 3,71	12,89 ± 2,31	0,45 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,53 ± 0,14
	Al menos 1	20,35 ± 3,81	13,64 ± 2,64	0,47 ± 0,06	0,85 ± 0,06	1,50 ± 0,16
	<i>p</i> -valor	0,033	0,044	0,165	0,650	0,303
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	19,41 ± 4,10	13,10 ± 2,46	0,46 ± 0,06	0,85 ± 0,06	1,51 ± 0,18
	Al menos 1	19,91 ± 3,65	13,45 ± 2,21	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,07	1,52 ± 0,14
	<i>p</i> -valor	0,322	0,201	0,608	0,575	0,649
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	19,36 ± 3,65	13,02 ± 2,23	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,50 ± 0,17
	Al menos 1	19,74 ± 3,69	13,41 ± 2,18	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,07	1,52 ± 0,15
	<i>p</i> -valor	0,569	0,189	0,613	0,823	0,303
rs12429545	Sin alelo	19,34 ± 3,75	13,07 ± 2,14	0,45 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,49 ± 0,13
	Al menos 1	20,16 ± 3,38	13,67 ± 2,35	0,47 ± 0,06	0,86 ± 0,07	1,56 ± 0,20

OLFM4	<i>p-valor</i>	0,086	0,113	0,118	0,342	0,071
rs693839 SPRY2	Sin alelo	19,33 ± 3,46	12,92 ± 2,16	0,45 ± 0,05	0,84 ± 0,06	1,49 ± 0,13
	Al menos 1	20,05 ± 4,10	13,64 ± 2,39	0,47 ± 0,05	0,86 ± 0,06	1,53 ± 0,17
	<i>p-valor</i>	0,397	0,076	0,023	0,028	0,155
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	17,87 ± 2,88	12,05 ± 1,53	0,43 ± 0,04	0,83 ± 0,06	1,48 ± 0,14
	Al menos 1	20,29 ± 3,91	13,70 ± 2,37	0,47 ± 0,05	0,86 ± 0,06	1,52 ± 0,16
	<i>p-valor</i>	0,001	<0,001	0,001	0,044	0,177
rs1558902 FTO	Sin alelo	18,90 ± 3,35	12,83 ± 2,15	0,45 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,54 ± 0,22
	Al menos 1	19,92 ± 3,78	13,44 ± 2,22	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,50 ± 0,12
	<i>p-valor</i>	0,110	0,082	0,143	0,813	0,859
rs17817449 FTO	Sin alelo	19,03 ± 3,36	12,93 ± 2,10	0,45 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,52 ± 0,21
	Al menos 1	19,92 ± 3,82	13,43 ± 2,26	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,51 ± 0,12
	<i>p-valor</i>	0,164	0,194	0,169	0,798	0,388
rs9939609 FTO	Sin alelo	19,03 ± 3,36	12,93 ± 2,10	0,45 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,52 ± 0,21
	Al menos 1	19,92 ± 3,82	13,43 ± 2,26	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,51 ± 0,12
	<i>p-valor</i>	0,164	0,194	0,169	0,798	0,388
rs1421085 FTO	Sin alelo	19,40 ± 3,31	13,15 ± 2,13	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,54 ± 0,22
	Al menos 1	19,86 ± 4,03	13,38 ± 2,38	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,50 ± 0,12
	<i>p-valor</i>	0,805	0,744	0,827	0,758	0,859
rs3751723 IRX3	Sin alelo	19,03 ± 3,41	13,20 ± 2,21	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,52 ± 0,15
	Al menos 1	20,21 ± 4,04	13,39 ± 2,38	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,51 ± 0,17
	<i>p-valor</i>	0,096	0,653	0,959	0,639	0,432
rs4788099 TUFM	Sin alelo	19,85 ± 3,45	13,26 ± 1,96	0,45 ± 0,05	0,84 ± 0,06	1,48 ± 0,15
	Al menos 1	19,63 ± 4,09	13,35 ± 2,54	0,46 ± 0,06	0,86 ± 0,06	1,53 ± 0,16
	<i>p-valor</i>	0,443	0,856	0,425	0,148	0,098
rs6567160 MC4R	Sin alelo	19,36 ± 3,40	13,12 ± 2,17	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,51 ± 0,17
	Al menos 1	20,40 ± 4,48	13,68 ± 2,53	0,47 ± 0,06	0,85 ± 0,06	1,51 ± 0,13
	<i>p-valor</i>	0,326	0,240	0,226	0,791	0,924
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	19,39 ± 3,47	13,08 ± 2,05	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,53 ± 0,18
	Al menos 1	20,48 ± 4,47	13,83 ± 2,76	0,47 ± 0,06	0,86 ± 0,06	±
	<i>p-valor</i>	0,397	0,257	0,606	0,208	0,875
rs757318 CRTC1	Sin alelo	19,43 ± 3,00	13,14 ± 1,84	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,07	1,53 ± 0,17
	Al menos 1	19,79 ± 4,01	13,36 ± 2,42	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,51 ± 0,15
	<i>p-valor</i>	0,820	1,000	0,866	0,547	0,478
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	19,02 ± 3,59	12,42 ± 2,11	0,45 ± 0,05	0,84 ± 0,05	1,49 ± 0,12
	Al menos 1	19,89 ± 3,87	13,53 ± 2,31	0,46 ± 0,05	0,85 ± 0,06	1,52 ± 0,17
	<i>p-valor</i>	0,259	0,011	0,075	0,160	0,702

D.E.: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; IMT: Índice de Masa Triponderal; ICT: Índice Cintura-Talla; ICC: Índice Cintura-Cadera; ICM: Índice Cintura-Muslo.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 7. Comparación de promedios de los índices de adiposidad total, relativa, mesobraquial y endomorfia en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en los varones de la serie española.

Varones españoles		Σ pliegues	%GC	AGB	IAB	Endomorfia
		Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	45,65 \pm 25,00	23,33 \pm 7,49	14,76 \pm 8,57	32,61 \pm 10,40	4,08 \pm 1,92
	Al menos1	43,70 \pm 24,58	22,91 \pm 7,57	13,85 \pm 8,75	31,62 \pm 9,76	3,97 \pm 1,86
	<i>p</i> -valor	0,530	0,580	0,370	0,609	0,699
rs543874 SEC16B	Sin alelo	45,80 \pm 25,68	23,36 \pm 7,68	14,74 \pm 9,21	32,34 \pm 10,04	4,13 \pm 1,95
	Al menos1	40,72 \pm 21,74	22,29 \pm 7,12	12,69 \pm 7,07	30,97 \pm 9,77	3,72 \pm 1,68
	<i>p</i> -valor	0,288	0,474	0,308	0,670	0,265
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	47,85 \pm 25,60	24,19 \pm 7,95	15,46 \pm 9,70	33,27 \pm 10,51	4,26 \pm 2,02
	Al menos1	44,16 \pm 23,76	23,31 \pm 7,27	14,25 \pm 8,18	32,43 \pm 9,61	4,03 \pm 1,78
	<i>p</i> -valor	0,466	0,464	0,569	0,749	0,575
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	44,13 \pm 25,46	23,01 \pm 7,58	14,04 \pm 8,69	32,17 \pm 10,24	4,00 \pm 1,93
	Al menos1	48,83 \pm 25,80	24,68 \pm 7,79	15,96 \pm 9,61	33,72 \pm 10,16	4,35 \pm 1,94
	<i>p</i> -valor	0,076	0,080	0,103	0,277	0,104
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	44,96 \pm 25,03	23,00 \pm 7,63	14,72 \pm 9,21	31,63 \pm 9,85	4,00 \pm 1,94
	Al menos1	44,08 \pm 24,60	23,07 \pm 7,44	13,90 \pm 8,46	32,09 \pm 10,04	4,01 \pm 1,86
	<i>p</i> -valor	0,954	0,826	0,854	0,525	0,669
rs6738627 COBLL1	Sin alelo	43,82 \pm 20,18	23,28 \pm 6,74	13,90 \pm 7,51	31,48 \pm 9,36	4,04 \pm 1,61
	Al menos1	44,65 \pm 27,01	22,92 \pm 7,96	14,30 \pm 9,32	32,22 \pm 10,32	4,00 \pm 2,02
	<i>p</i> -valor	0,354	0,399	0,476	0,915	0,346
rs1801725 CASR	Sin alelo	44,54 \pm 24,61	23,20 \pm 7,52	14,15 \pm 8,71	32,14 \pm 9,95	4,05 \pm 1,86
	Al menos1	43,86 \pm 25,05	22,68 \pm 7,59	14,17 \pm 8,69	31,47 \pm 10,08	3,91 \pm 1,94
	<i>p</i> -valor	0,871	0,739	0,944	0,619	0,556
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	43,75 \pm 23,94	22,88 \pm 7,07	14,16 \pm 9,02	31,94 \pm 9,81	3,96 \pm 1,82
	Al menos1	47,88 \pm 26,40	24,34 \pm 7,97	15,45 \pm 9,30	33,45 \pm 10,37	4,29 \pm 1,99
	<i>p</i> -valor	0,233	0,147	0,190	0,270	0,212
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	46,04 \pm 24,93	23,89 \pm 7,58	14,90 \pm 9,32	33,11 \pm 9,47	4,16 \pm 1,91
	Al menos1	47,29 \pm 26,65	23,90 \pm 7,92	15,24 \pm 9,14	32,85 \pm 11,03	4,22 \pm 1,99
	<i>p</i> -valor	0,915	0,936	0,708	0,804	0,888
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	46,82 \pm 26,85	23,68 \pm 8,03	15,21 \pm 9,55	33,00 \pm 10,77	4,17 \pm 2,02
	Al menos1	38,75 \pm 17,79	21,63 \pm 6,06	11,76 \pm 5,66	29,58 \pm 7,37	3,64 \pm 1,47
	<i>p</i> -valor	0,151	0,191	0,095	0,127	0,162
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	46,25 \pm 25,62	23,57 \pm 7,58	14,48 \pm 8,71	31,88 \pm 9,82	4,10 \pm 1,89
	Al menos1	43,67 \pm 24,38	22,87 \pm 7,52	14,04 \pm 8,70	31,98 \pm 10,04	3,98 \pm 1,88
	<i>p</i> -valor	0,478	0,474	0,579	0,809	0,591
rs13253111 ELP3	Sin alelo	42,36 \pm 24,40	22,42 \pm 7,32	13,65 \pm 8,22	31,93 \pm 9,90	3,83 \pm 1,86
	Al menos1	45,07 \pm 24,81	23,28 \pm 7,61	14,34 \pm 8,86	31,96 \pm 10,02	4,08 \pm 1,89
	<i>p</i> -valor	0,377	0,525	0,685	0,880	0,358
rs944990 FAM120A S	Sin alelo	47,18 \pm 27,01	24,11 \pm 8,07	14,90 \pm 9,45	33,47 \pm 10,27	4,25 \pm 2,01
	Al menos1	46,10 \pm 24,44	23,66 \pm 7,38	15,19 \pm 9,02	32,42 \pm 10,13	4,12 \pm 1,87
	<i>p</i> -valor	0,917	0,781	0,726	0,440	0,722
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	46,00 \pm 25,63	23,62 \pm 7,58	15,01 \pm 9,54	32,05 \pm 9,31	4,14 \pm 1,90
	Al menos1	43,19 \pm 24,02	22,65 \pm 7,49	13,55 \pm 8,01	31,88 \pm 10,44	3,92 \pm 1,87
	<i>p</i> -valor	0,452	0,395	0,377	0,680	0,426
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	44,08 \pm 25,60	22,74 \pm 7,54	13,99 \pm 8,78	31,20 \pm 10,22	3,94 \pm 1,94
	Al menos1	44,58 \pm 23,95	23,32 \pm 7,54	14,30 \pm 8,63	32,61 \pm 9,73	4,07 \pm 1,83
	<i>p</i> -valor	0,773	0,604	0,782	0,237	0,539
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	46,39 \pm 23,85	24,01 \pm 7,27	14,86 \pm 8,48	32,85 \pm 10,01	4,22 \pm 1,82
	Al menos1	43,11 \pm 25,17	22,47 \pm 7,64	13,73 \pm 8,81	31,41 \pm 9,94	3,89 \pm 1,91
	<i>p</i> -valor	0,104	0,105	0,109	0,217	0,100
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	48,24 \pm 24,34	24,61 \pm 7,25	15,41 \pm 8,57	33,53 \pm 9,86	4,35 \pm 1,87
	Al menos1	45,50 \pm 26,61	23,40 \pm 8,02	14,81 \pm 9,66	32,61 \pm 10,45	4,07 \pm 1,99
	<i>p</i> -valor	0,115	0,139	0,158	0,355	0,112
rs12429545	Sin alelo	46,18 \pm 24,51	23,96 \pm 7,60	14,89 \pm 9,03	32,97 \pm 10,00	4,18 \pm 1,87

OLFM4	Al menos1	47,97 ± 29,19	23,70 ± 8,14	15,55 ± 9,83	33,04 ± 10,88	4,22 ± 2,15
	<i>p-valor</i>	0,859	0,676	0,831	0,874	0,757
rs693839 SPRY2	Sin alelo	45,57 ± 23,28	23,59 ± 7,48	14,53 ± 8,17	32,38 ± 10,08	4,09 ± 1,83
	Al menos1	43,39 ± 25,76	22,63 ± 7,56	13,86 ± 9,09	31,62 ± 9,90	3,95 ± 1,92
	<i>p-valor</i>	0,247	0,294	0,352	0,729	0,426
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	42,73 ± 26,49	22,25 ± 7,51	13,89 ± 9,35	31,39 ± 9,14	3,83 ± 1,94
	Al menos1	44,86 ± 24,13	23,31 ± 7,54	14,24 ± 8,49	32,13 ± 10,23	4,07 ± 1,86
	<i>p-valor</i>	0,267	0,314	0,404	0,540	0,341
rs1558902 FTO	Sin alelo	43,93 ± 24,93	22,84 ± 7,45	14,76 ± 9,65	32,16 ± 10,37	3,95 ± 1,89
	Al menos1	48,09 ± 26,07	24,47 ± 7,83	15,22 ± 9,00	33,44 ± 10,12	4,31 ± 1,96
	<i>p-valor</i>	0,163	0,091	0,421	0,194	0,104
rs17817449 FTO	Sin alelo	43,61 ± 24,11	22,75 ± 7,42	14,65 ± 9,39	31,91 ± 10,08	3,93 ± 1,86
	Al menos1	48,23 ± 26,44	24,51 ± 7,84	15,28 ± 9,15	33,57 ± 10,25	4,32 ± 1,98
	<i>p-valor</i>	0,145	0,074	0,367	0,138	0,084
rs9939609 FTO	Sin alelo	43,61 ± 24,11	22,75 ± 7,42	14,65 ± 9,39	31,91 ± 10,08	3,93 ± 1,86
	Al menos1	48,23 ± 26,44	24,51 ± 7,84	15,28 ± 9,15	33,57 ± 10,25	4,32 ± 1,98
	<i>p-valor</i>	0,145	0,074	0,367	0,138	0,084
rs1421085 FTO	Sin alelo	43,14 ± 23,99	22,59 ± 7,33	14,29 ± 9,02	31,61 ± 10,04	3,89 ± 1,83
	Al menos1	45,05 ± 25,13	23,32 ± 7,65	14,07 ± 8,51	32,15 ± 9,95	4,08 ± 1,91
	<i>p-valor</i>	0,602	0,478	0,952	0,499	0,434
rs3751723 IRX3	Sin alelo	44,48 ± 26,84	23,08 ± 7,78	14,16 ± 9,42	31,35 ± 10,19	3,98 ± 1,92
	Al menos1	44,26 ± 23,31	23,04 ± 7,39	14,15 ± 8,22	32,33 ± 9,84	4,03 ± 1,86
	<i>p-valor</i>	0,808	0,859	0,748	0,539	0,868
rs4788099 TUFM	Sin alelo	45,43 ± 25,09	22,95 ± 7,42	14,37 ± 8,80	31,66 ± 10,34	4,05 ± 1,92
	Al menos1	43,37 ± 24,37	23,14 ± 7,65	13,95 ± 8,61	32,21 ± 9,66	3,98 ± 1,85
	<i>p-valor</i>	0,569	0,967	0,741	0,620	0,904
rs6567160 MC4R	Sin alelo	43,96 ± 25,45	23,06 ± 7,87	13,79 ± 8,70	31,95 ± 10,42	3,99 ± 1,91
	Al menos1	44,84 ± 23,77	23,04 ± 7,10	14,62 ± 8,68	31,95 ± 9,39	4,04 ± 1,84
	<i>p-valor</i>	0,552	0,749	0,309	0,595	0,800
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	43,78 ± 22,37	23,08 ± 7,19	14,24 ± 8,32	32,26 ± 9,64	3,99 ± 1,77
	Al menos1	45,51 ± 29,00	23,00 ± 8,24	13,98 ± 9,44	31,32 ± 10,65	4,05 ± 2,09
	<i>p-valor</i>	0,518	0,601	0,405	0,312	0,749
rs757318 CRTCL1	Sin alelo	38,90 ± 22,58	21,02 ± 6,83	12,85 ± 8,85	30,38 ± 9,76	3,53 ± 1,78
	Al menos1	45,72 ± 25,05	23,56 ± 7,62	14,48 ± 8,64	32,35 ± 10,00	4,13 ± 1,89
	<i>p-valor</i>	0,060	0,044	0,080	0,213	0,029
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	43,26 ± 24,88	22,43 ± 6,71	14,00 ± 8,78	30,74 ± 10,42	3,87 ± 1,86
	Al menos1	44,52 ± 24,71	23,15 ± 7,66	14,18 ± 8,69	32,15 ± 9,90	4,03 ± 1,89
	<i>p-valor</i>	0,931	0,726	0,843	0,486	0,726

∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; AGB: Área Grasa del Brazo; D.E.: Desviación estándar; IAB: Índice Adiposo Braquial.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

Tabla 8. Comparación de promedios de los índices de adiposidad total, relativa, mesobraquial y endomorfia en función de la ausencia o presencia de al menos un alelo de riesgo en las mujeres de la serie española.

Mujeres españolas		Σ pliegues	%GC	AGB	IAB	Endomorfia
		Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.
rs1137101 LEPR	Sin alelo	47,26 \pm 18,28	25,72 \pm 6,86	14,77 \pm 6,57	34,32 \pm 8,18	4,35 \pm 1,49
	Al menos1	50,21 \pm 23,60	26,05 \pm 8,05	16,66 \pm 8,67	36,23 \pm 9,27	4,47 \pm 1,81
	<i>p-valor</i>	0,722	0,654	0,354	0,260	0,894
rs543874 SEC16B	Sin alelo	48,10 \pm 21,47	25,62 \pm 7,25	15,62 \pm 7,89	34,96 \pm 8,80	4,33 \pm 1,66
	Al menos1	51,70 \pm 23,05	26,63 \pm 8,52	16,92 \pm 8,88	36,99 \pm 9,16	4,65 \pm 1,80
	<i>p-valor</i>	0,362	0,455	0,445	0,201	0,375
rs6548238 TMEM18	Sin alelo	48,69 \pm 21,23	25,64 \pm 7,83	16,03 \pm 7,75	35,43 \pm 8,72	4,38 \pm 1,67
	Al menos1	46,74 \pm 23,38	24,87 \pm 7,95	15,00 \pm 8,94	34,39 \pm 10,27	4,25 \pm 1,86
	<i>p-valor</i>	0,430	0,536	0,207	0,267	0,495
rs7566605 INSIG2	Sin alelo	45,72 \pm 20,11	24,59 \pm 7,85	15,14 \pm 7,97	34,24 \pm 8,45	4,21 \pm 1,61
	Al menos1	49,90 \pm 22,57	26,04 \pm 7,81	16,23 \pm 8,05	35,83 \pm 9,43	4,44 \pm 1,77
	<i>p-valor</i>	0,254	0,167	0,285	0,294	0,409
rs11676272 ADCY3	Sin alelo	44,19 \pm 18,36	24,27 \pm 7,29	14,60 \pm 7,84	35,55 \pm 10,31	4,11 \pm 1,58
	Al menos1	51,00 \pm 22,91	26,53 \pm 7,72	16,54 \pm 8,30	35,62 \pm 8,46	4,54 \pm 1,74
	<i>p-valor</i>	0,195	0,168	0,178	0,704	0,279
rs6738627 COBLL1	Sin alelo	49,71 \pm 20,51	26,16 \pm 7,37	15,74 \pm 7,23	35,92 \pm 8,53	4,52 \pm 1,65
	Al menos1	48,71 \pm 23,62	23,69 \pm 8,00	16,35 \pm 9,22	35,24 \pm 9,42	4,33 \pm 1,78
	<i>p-valor</i>	0,540	0,595	0,992	0,589	0,451
rs1801725 CASR	Sin alelo	49,49 \pm 22,25	26,12 \pm 7,61	16,19 \pm 8,07	35,38 \pm 8,58	4,44 \pm 1,69
	Al menos1	48,60 \pm 21,48	25,47 \pm 7,82	15,62 \pm 8,61	36,16 \pm 9,88	4,40 \pm 1,75
	<i>p-valor</i>	0,908	0,801	0,596	0,879	0,962
rs10938397 GNPDA2	Sin alelo	51,67 \pm 21,60	27,16 \pm 7,36	17,16 \pm 8,40	35,52 \pm 8,54	4,68 \pm 1,70
	Al menos1	46,53 \pm 21,60	24,61 \pm 7,97	15,11 \pm 7,78	34,54 \pm 9,29	4,19 \pm 1,69
	<i>p-valor</i>	0,094	0,061	0,079	0,111	0,069
rs1801260 CLOCK	Sin alelo	46,66 \pm 20,70	25,09 \pm 7,86	15,22 \pm 7,52	34,84 \pm 8,78	4,26 \pm 1,70
	Al menos1	50,08 \pm 22,73	25,90 \pm 7,84	16,47 \pm 8,55	35,62 \pm 8,43	4,45 \pm 1,72
	<i>p-valor</i>	0,372	0,495	0,438	0,834	0,455
rs987237 TFAP2B	Sin alelo	47,48 \pm 22,78	25,02 \pm 8,15	15,31 \pm 8,52	34,61 \pm 8,87	4,29 \pm 1,73
	Al menos1	53,34 \pm 19,55	28,10 \pm 5,88	17,72 \pm 7,21	37,92 \pm 8,74	4,75 \pm 1,61
	<i>p-valor</i>	0,069	0,046	0,021	0,077	0,142
rs7804463 EXOC4	Sin alelo	50,00 \pm 23,42	25,70 \pm 9,76	16,54 \pm 8,52	38,03 \pm 11,54	4,53 \pm 1,94
	Al menos1	49,05 \pm 21,69	26,00 \pm 7,09	15,91 \pm 8,16	35,00 \pm 8,13	4,40 \pm 1,65
	<i>p-valor</i>	0,834	0,739	0,585	0,180	0,776
rs13253111 ELP3	Sin alelo	20,00 \pm 16,23	9,90 \pm 6,36	4,08 \pm 6,26	18,71 \pm 7,88	1,72 \pm 1,36
	Al menos1	16,80 \pm 23,48	6,69 \pm 8,05	4,43 \pm 8,69	19,95 \pm 9,29	1,54 \pm 1,80
	<i>p-valor</i>	0,450	0,376	0,560	0,868	0,594
rs944990 FAM120A S	Sin alelo	49,54 \pm 21,75	25,95 \pm 8,34	16,05 \pm 8,11	35,60 \pm 9,17	4,44 \pm 1,73
	Al menos1	47,11 \pm 21,66	25,03 \pm 7,38	15,57 \pm 7,97	34,85 \pm 9,01	4,27 \pm 1,70
	<i>p-valor</i>	0,396	0,346	0,568	0,547	0,461
rs3829849 LMX1B	Sin alelo	51,13 \pm 22,92	26,56 \pm 7,75	17,01 \pm 8,58	36,09 \pm 8,43	4,62 \pm 1,69
	Al menos1	48,08 \pm 21,41	25,56 \pm 7,61	15,44 \pm 7,96	35,30 \pm 9,26	4,31 \pm 1,71
	<i>p-valor</i>	0,521	0,633	0,292	0,465	0,274
rs10887741 PAPSS2	Sin alelo	45,98 \pm 21,88	24,45 \pm 8,46	14,82 \pm 7,46	35,15 \pm 9,65	4,16 \pm 1,72
	Al menos1	51,80 \pm 21,82	27,11 \pm 6,78	16,99 \pm 8,67	35,95 \pm 8,38	4,64 \pm 1,67
	<i>p-valor</i>	0,095	0,100	0,195	0,497	0,078
rs7132908 FAIM2	Sin alelo	48,31 \pm 24,15	25,36 \pm 8,45	16,11 \pm 9,71	35,12 \pm 9,82	4,32 \pm 1,83
	Al menos1	49,82 \pm 20,59	26,30 \pm 7,13	15,98 \pm 7,15	35,90 \pm 8,38	4,49 \pm 1,63
	<i>p-valor</i>	0,431	0,464	0,437	0,354	0,482
rs7138803 FAIM2	Sin alelo	46,96 \pm 21,83	25,12 \pm 8,01	15,54 \pm 8,46	34,30 \pm 9,28	4,23 \pm 1,72
	Al menos1	49,30 \pm 21,60	25,75 \pm 7,73	16,01 \pm 7,68	35,93 \pm 8,87	4,44 \pm 1,70
	<i>p-valor</i>	0,434	0,508	0,453	0,174	0,432
rs12429545	Sin alelo	46,91 \pm 21,75	24,86 \pm 7,93	15,58 \pm 8,36	34,90 \pm 9,10	4,23 \pm 1,68

OLFM4	Al menos1	51,76 ± 21,28	27,06 ± 7,44	16,36 ± 7,10	35,98 ± 9,03	4,67 ± 1,75
	<i>p-valor</i>	0,122	0,092	0,299	0,433	0,138
rs693839 SPRY2	Sin alelo	46,10 ± 20,91	25,26 ± 7,21	15,35 ± 7,59	34,59 ± 8,35	4,14 ± 1,65
	Al menos1	51,87 ± 22,60	26,51 ± 8,00	16,61 ± 8,69	36,44 ± 9,37	4,67 ± 1,73
	<i>p-valor</i>	0,125	0,183	0,471	0,251	0,081
rs8036270 GABRG3	Sin alelo	38,79 ± 14,40	22,25 ± 6,93	13,02 ± 6,12	32,24 ± 8,73	3,60 ± 1,28
	Al menos1	52,47 ± 22,92	27,08 ± 7,53	16,97 ± 8,56	36,64 ± 8,78	4,69 ± 1,74
	<i>p-valor</i>	0,004	0,004	0,021	0,013	0,003
rs1558902 FTO	Sin alelo	44,48 ± 20,61	24,09 ± 8,33	14,42 ± 7,87	34,17 ± 10,64	4,04 ± 1,79
	Al menos1	50,20 ± 22,04	26,18 ± 7,51	16,51 ± 8,04	35,73 ± 8,14	4,51 ± 1,65
	<i>p-valor</i>	0,089	0,170	0,084	0,157	0,060
rs17817449 FTO	Sin alelo	44,59 ± 20,27	24,10 ± 8,09	14,58 ± 7,67	34,30 ± 10,15	4,05 ± 1,73
	Al menos1	50,58 ± 22,30	26,34 ± 7,59	16,57 ± 8,17	35,77 ± 8,31	4,54 ± 1,67
	<i>p-valor</i>	0,076	0,107	0,105	0,205	0,057
rs9939609 FTO	Sin alelo	44,59 ± 20,27	24,10 ± 8,09	14,58 ± 7,67	34,30 ± 10,15	4,05 ± 1,73
	Al menos1	50,58 ± 22,30	26,34 ± 7,59	16,57 ± 8,17	35,77 ± 8,31	4,54 ± 1,67
	<i>p-valor</i>	0,076	0,107	0,105	0,205	0,057
rs1421085 FTO	Sin alelo	46,25 ± 19,02	25,40 ± 7,50	15,15 ± 7,82	35,38 ± 10,76	4,22 ± 1,70
	Al menos1	50,51 ± 23,07	26,17 ± 7,74	16,41 ± 8,37	35,69 ± 8,09	4,52 ± 1,71
	<i>p-valor</i>	0,482	0,811	0,521	0,577	0,403
rs3751723 IRX3	Sin alelo	48,24 ± 22,00	26,55 ± 7,91	14,97 ± 6,82	35,79 ± 8,32	4,42 ± 1,75
	Al menos1	49,95 ± 22,03	26,22 ± 7,50	16,79 ± 9,03	35,46 ± 9,40	4,44 ± 1,68
	<i>p-valor</i>	0,584	0,562	0,423	0,758	0,830
rs4788099 TUFM	Sin alelo	50,18 ± 20,52	26,52 ± 7,05	16,51 ± 7,82	35,99 ± 8,92	4,49 ± 1,57
	Al menos1	48,56 ± 23,04	25,52 ± 8,07	15,69 ± 8,50	35,32 ± 8,99	4,38 ± 1,80
	<i>p-valor</i>	0,508	0,546	0,387	0,853	0,491
rs6567160 MC4R	Sin alelo	45,87 ± 19,82	25,18 ± 7,30	15,13 ± 8,08	34,73 ± 9,28	4,19 ± 1,62
	Al menos1	55,59 ± 24,49	27,38 ± 8,15	17,73 ± 8,25	37,24 ± 8,08	4,88 ± 1,79
	<i>p-valor</i>	0,025	0,041	0,036	0,034	0,026
rs8092503 RAB27B	Sin alelo	48,47 ± 20,55	25,80 ± 7,78	15,85 ± 7,94	35,84 ± 8,94	4,39 ± 1,64
	Al menos1	50,96 ± 25,03	26,26 ± 7,44	16,44 ± 8,86	35,06 ± 9,00	4,52 ± 1,86
	<i>p-valor</i>	0,921	0,925	0,958	0,764	0,925
rs757318 CRTC1	Sin alelo	47,86 ± 17,94	25,85 ± 7,43	15,48 ± 6,34	35,32 ± 8,71	4,37 ± 1,51
	Al menos1	49,59 ± 22,94	25,96 ± 7,74	16,17 ± 8,63	35,67 ± 9,03	4,45 ± 1,76
	<i>p-valor</i>	0,931	0,839	0,797	0,950	0,929
rs3761445 PLA2G6	Sin alelo	42,92 ± 19,26	24,27 ± 7,48	14,71 ± 8,31	34,01 ± 7,37	3,81 ± 1,49
	Al menos1	50,78 ± 22,38	26,35 ± 7,67	16,36 ± 8,18	35,99 ± 9,27	4,58 ± 1,73
	<i>p-valor</i>	0,102	0,132	0,257	0,316	0,037

∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; AGB: Área Grasa del Brazo; D.E.: Desviación estándar; IAB: Índice Adiposo Braquial.

Sin alelo: Homocigotos para el alelo alterno; Al menos 1: Heterocigotos y homocigotos para el alelo de riesgo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,099$).

ANEXO 6: Tablas de selección de los SNPs en función de la asociación con las variables antropométricas para la serie española y argentina.

Tabla 1. Tabla de selección de los polimorfismos de un solo nucleótido en función de las variables antropométricas para la serie argentina

SNPs Serie argentina	Pl. bicipital	Pl. tricpital	Pl. subescapular	Pl.suprailíaco	PB	PUC	IMC	ICT	∑ pliegues	%GC corporal	AGB	Inclusión del SNP
rs1137101 LEPR	No	Si	No	No	Si	Si	No	Si	No	No	Si	Si
rs543874 SEC16B	No	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si
rs6548238 TMEM18	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
rs7566605 INSIG2	No	No	No	Si	Si	No	No	No	No	No	No	Si
rs11676272 ADCY3	No	No	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si
rs10938397 GNPDA2	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	No	No	No	Si	Si
rs1801260 CLOCK	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs987237 TFAP2B	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si
rs7804463 EXOC4	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs13253111 ELP3	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs944990 FAM120AOS	No	Si	No	Si	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si
rs3829849 LMX1B	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

rs10887741 PAPSS2	Si	No	Si	Si	No	No	Si	No	Si	Si	No	Si
rs7132908 FAIM2	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
rs7138803 FAIM2	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si
rs12429545 OLFM4	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs693839 SPRY2	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs8036270 GABRG3	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs1558902 FTO	No	No	Si	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs17817449 FTO	No	No	Si	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si
rs9939609 FTO	No	No	Si	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs1421085 FTO	No	No	Si	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si
rs3751723 IRX3	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs4788099 TUFM	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	No
rs6567160 MC4R	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si
rs8092503 RAB27B	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs757318 CRTC1	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	Si
rs3761445 PLA2G6	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

PB: Perímetro del brazo relajado; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; AGB: Área Grasa del Brazo.

Tabla 2. Tabla de selección de los polimorfismos de un solo nucleótido en función de las variables antropométricas para la serie española

SNPs Serie española	Pl. bicipital	Pl. tricipital	Pl. subescapular	Pl.supra iliáco	PB	PUC	IMC	ICT	Σ pliegues	%GC corporal	AGB	Inclusión del SNP
rs1137101 LEPR	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs543874 SEC16B	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs6548238 TMEM18	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs7566605 INSIG2	Si	No	Si	No	No	Si	No	No	No	Si	No	Si
rs11676272 ADCY3	Si	No	No	No	Si	Si	No	Si	No	No	No	Si
rs6738627 COBLL1	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs1801725 CASR	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	Si
rs10938397 GNPDA2	No	Si	Si	No	No	No	No	No	No	Si	Si	Si
rs1801260 CLOCK	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs987237 TFAP2B	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	No	Si	Si	Si	Si
rs7804463 EXOC4	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs13253111 ELP3	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs944990 FAM120AOS	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs3829849 LMX1B	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

rs10887741 PAPSS2	No	No	No	Si	No	No	Si	No	Si	No	No	Si
rs7132908 FAIM2	No	No	Si	Si	No	No	Si	No	No	No	No	Si
rs7138803 FAIM2	No	No	No	No	Si	No	Si	No	No	No	No	Si
rs12429545 OLFM4	No	No	Si	No	No	No	Si	No	No	Si	No	Si
rs693839 SPRY2	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	No
rs8036270 GABRG3	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
rs1558902 FTO	No	Si	No	Si	Si	No	No	No	Si	No	Si	Si
rs17817449 FTO	No	No	No	Si	No	No	No	No	Si	No	No	Si
rs9939609 FTO	No	No	No	Si	No	No	No	No	Si	No	No	Si
rs1421085 FTO	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs3751723 IRX3	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	No	No	Si
rs4788099 TUFM	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs6567160 MC4R	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si
rs8092503 RAB27B	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
rs757318 CRTC1	No	Si	Si	Si	No	No	Si	No	Si	Si	No	Si
rs3761445 PLA2G6	No	No	No	Si	No	No	No	Si	No	No	No	Si

PB: Perímetro del brazo relajado; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal; AGB: Área Grasa del Brazo.

ANEXO 7: Promedios de los Z-score de las variables antropométricas relativas a exceso de peso y de grasa entre los grupos de riesgo genético para el subgrupo de individuos entre nueve y diez años en la serie argentina y en la serie española.

Tabla 1. Promedios de los Z-score de las variables antropométricas relativas a exceso de peso y de grasa entre los grupos de riesgo genético para el subgrupo de individuos entre nueve y diez años en la serie argentina

Variables	Puntuación de riesgo genético	N	Media ± D. E	U Mann Whitney p-valor
Z-score Pliegue Bicipital	≤ P50	55	-0,107±0,949	U=982,50 p=0,208
	> P 50	42	0,140±1,06	
Z-score Pliegue Tricipital	≤ P50	55	-0,108±0,988	U=996,50 p=0,248
	> P 50	42	0,141±1,00	
Z-score Pliegue Subescapular	≤ P50	55	-0,076±0,930	U=1071,50 p=0,543
	> P 50	42	0,099±1,09	
Z-score Pliegue Suprailiaco	≤ P50	55	-0,119±0,941	U=970,00 p=0,177
	> P 50	42	0,155±1,06	
Z-score PB	≤ P50	55	-0,755±1,00	U=1007,00 p=0,348
	> P 50	42	0,097±1,00	
Z-score PUC	≤ P50	55	0,020±0,991	U=1102,00 p=0,700
	> P 50	42	0,027±1,02	
Z-score IMC	≤ P50	55	-0,020±0,983	U=1125,00 p=0,827
	> P 50	42	-0,026±1,03	
Z-score ICT	≤ P50	55	0,012±1,02	U=1143 p=0,930
	> P 50	42	-0,015±0,987	
Z-score ∑ pliegues	≤ P50	55	-0,107±0,943	U=990,00 p=0,230
	> P 50	42	0,141±1,06	
Z-score % GC	≤ P50	55	-0,106±1,01	U=986,50 p=0,220
	> P 50	42	0,138±0,980	
Z-score AGB	≤ P50	55	-0,095±0,965	U=983,50 p=0,266
	> P 50	42	0,122±1,04	

D.E.: Desviación estándar; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; ∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal Siri; AGB: Área Grasa del Brazo.

Tabla 2. Promedios de los Z-score de las variables antropométricas relativas a exceso de peso y de grasa entre los grupos de riesgo genético para el subgrupo de individuos entre nueve y diez años en la serie española.

Variables	Puntuación de riesgo genético	N	Media ± D. E	U Mann Whitney p-valor
Z-score Pliegue Bicipital	≤ P75	64	0,171±1,13	U=542,50 p=0,707
	> P75	18	0,124±0,789	
Z-score Pliegue Tricipital	≤ P75	64	0,086±1,06	U=515,50 p=0,498
	> P75	18	0,101±0,729	
Z-score Pliegue Subescapular	≤ P75	64	0,094±1,05	U=556,00 p=0,823
	> P75	18	0,034±0,886	
Z-score Pliegue Suprailiaco	≤ P75	64	-0,012±0,955	U=445,00 p=0,142
	> P75	18	0,325±0,956	
Z-score PB	≤ P75	64	0,084±1,13	U=549,50 p=0,767
	> P75	18	0,101±0,865	
Z-score PUC	≤ P75	64	0,069±1,11	U=452,50 p=0,166
	> P75	18	0,331±0,826	
Z-score IMC	≤ P75	64	0,031±1,08	U=432,00 p=0,107
	> P75	18	0,375±0,937	
Z-score ICT	≤ P75	64	0,093±1,07	U=426,00 p=0,093
	> P75	18	0,464±0,922	
Z-score ∑ pliegues	≤ P75	64	0,079±1,05	U=499,50 p=0,391
	> P75	18	0,167±0,839	
Z-score % GC	≤ P75	64	0,061±1,02	U=486,00 p=0,313
	> P75	18	0,314±0,774	
Z-score AGB	≤ P75	64	0,096±1,10	U=525,00 p=0,568
	> P75	18	0,069±0,751	

D.E.: Desviación estándar; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; ∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal Siri; AGB: Área Grasa del Brazo.

ANEXO 8. Promedios de las variables antropométricas relativas al exceso de peso y de grasa entre grupos de riesgo genético para la serie argentina y española.

Tabla 1. Promedios de las variables antropométricas relativas a exceso de peso y de grasa en la serie argentina comparando entre grupos de riesgo genético utilizando la puntuación total 28 SNPs

Variables	Puntuación de riesgo	Varones			Mujeres		
		N	Media ± D. E	p-valor	N	Media ± D. E	p-valor
Pliegue Bicipital	≤ P75	115	10,55 ± 6,36	0,433	115	11,23 ± 4,95	0,378
	> P75	27	10,93 ± 5,30		25	10,40 ± 4,38	
Pliegue Tricipital	≤ P75	115	15,87 ± 7,20	0,364	115	16,89 ± 6,30061	0,595
	> P75	27	16,74 ± 7,09		25	17,64 ± 5,42	
Pliegue Subescapular	≤ P75	115	12,33 ± 8,08	0,238	115	13,83 ± 7,72	0,902
	> P75	26	14,42 ± 8,39		25	13,04 ± 6,29	
Pliegue Suprailiaco	≤ P75	115	13,83 ± 9,48	0,773	114	15,35 ± 8,22	0,205
	> P75	27	13,89 ± 9,48		25	13,32 ± 8,01	
PB	≤ P75	115	21,91 ± 3,93	0,923	114	21,39 ± 3,59	0,673
	> P75	27	21,67 ± 3,46		25	21,64 ± 3,183	
PUC	≤ P75	115	69,23 ± 12,45	0,587	115	67,81 ± 11,55	0,481
	> P75	27	69,74 ± 11,66		25	65,72 ± 9,43	
IMC	≤ P75	115	19,72 ± 4,37	0,600	115	19,48 ± 4,12	0,754
	> P75	27	20,24 ± 5,07		25	18,95 ± 3,36	
ICT	≤ P75	115	0,500 ± 0,066	0,180	115	0,503 ± 0,062	0,671
	> P75	27	0,514 ± 0,061		25	0,493 ± 0,047	
∑ pliegues	≤ P75	115	52,57 ± 29,92	0,316	114	57,43 ± 25,28	0,604
	> P75	26	56,88 ± 29,92		25	54,40 ± 22,57	
% GC	≤ P75	115	26,07 ± 7,99	0,243	114	28,08 ± 8,86	0,585
	> P75	26	27,75 ± 8,48		25	27,53 ± 7,60	
Área Grasa del brazo	≤ P75	115	16,16 ± 9,93	0,545	114	16,39 ± 8,01	0,587
	> P75	27	16,57 ± 8,72		25	17,10 ± 7,34	

D.E.: Desviación estándar; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; ∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal Siri; AGB: Área Grasa del Brazo.

Tabla 2. Promedios de las variables antropométricas relativas a exceso de peso y de grasa en la serie argentina comparando entre grupos de riesgo genético utilizando la puntuación total 28 SNPs

Variables	Puntuación de riesgo genético	Toda la muestra		
		N	Media ± D. E	p-valor
Pliegue Bicipital	≤ P90	260	10,82 ± 5,60	0,569
	> P90	22	11,18 ± 4,89	
Pliegue Tricipital	≤ P90	260	16,43 ± 6,69	0,262
	> P90	22	17,68 ± 6,57	
Pliegue Subescapular	≤ P90	260	12,93 ± 7,77	0,022
	> P90	21	16,57 ± 7,90	
Pliegue Suprailíaco	≤ P90	259	14,33 ± 8,77	0,526
	> P90	22	15,32 ± 8,77	
PB	≤ P90	259	21,59 ± 3,71	0,229
	> P90	22	22,32 ± 3,28	
PUC	≤ P90	260	68,21 ± 11,81	0,247
	> P90	22	70,53 ± 11,19	
IMC	≤ P90	260	19,56 ± 4,32	0,253
	> P90	22	20,07 ± 3,40	
ICT	≤ P90	260	0,500 ± 0,063	0,140
	> P90	22	0,520 ± 0,059	
Σ pliegues	≤ P90	259	54,56 ± 27,30	0,135
	> P90	21	62,00 ± 25,62	
% GC	≤ P90	259	26,99 ± 8,43	0,130
	> P90	21	29,51 ± 7,46	
AGB	≤ P90	259	16,25 ± 8,86	0,220
	> P90	22	17,88 ± 8,40	

D.E.: Desviación estándar; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal Siri; AGB: Área Grasa del Brazo.

Tabla 3 Promedios de las variables antropométricas relativas a exceso de peso y de grasa en la serie argentina comparando entre grupos de riesgo genético utilizando la puntuación específica de 13 SNPs

Variables	Puntuación de riesgo genético	Varones			Mujeres		
		N	Media ± D. E	U Mann Whitney <i>p</i> -valor	N	Media ± D. E	U Mann Whitney <i>p</i> -valor
Pliegue Bicipital	≤ P75	110	10,26±6,27	U=1375,00	106	10,92±4,91	U=1642,00
	> P75	32	11,84±5,66	<i>p</i> =0,060	34	11,56±4,67	<i>p</i> =0,435
Pliegue Tricipital	≤ P75	110	15,65±7,25	U=1439,50	106	16,50±6,27	U=1417,00
	> P75	32	17,38±6,76	<i>P</i> =0,117	34	18,65±5,49	<i>p</i> =0,061
Pliegue Subescapular	≤ P75	110	12,07±8,03	U=1336,50	106	13,25±7,45	U=1510,00
	> P75	32	15,00±8,31	<i>p</i> =0,066	34	15,06±7,48	<i>p</i> =0,155
Pliegue Suprailíaco	≤ P75	110	13,25±9,18	U=1442,00	106	14,45±8,11	U=1483,00
	> P75	32	15,88±9,31	<i>p</i> =0,120	34	16,65±8,33	<i>p</i> =0,152
PB	≤ P75	110	21,73±3,94	U=1528,50	106	21,15±3,53	U=1385,50
	> P75	32	22,31±3,44	<i>p</i> =0,258	34	22,29±3,35	<i>p</i> =0,050
PUC	≤ P75	110	68,87±12,37	U=1534,00	106	67,00±11,53	U=1577,00
	> P75	32	70,89±11,96	<i>p</i> =0,270	34	68,81±10,12	<i>p</i> =0,274
IMC	≤ P75	110	19,75±4,65	U=1611,50	106	19,15±4,07	U=1470,00
	> P75	32	20,05±3,96	<i>p</i> =0,468	34	20,10±3,71	<i>p</i> =0,107
ICT	≤ P75	110	0,500±0,066	U=1494,50	106	0,500±0,063	U=1670,50
	> P75	32	0,514±0,062	<i>p</i> =0,195	34	0,505±0,052	<i>p</i> =0,523
Σ pliegues	≤ P75	110	51,23±29,51	U=1316,50	106	55,26±24,84	U=1487,50
	> P75	32	60,97±28,15	<i>p</i> =0,053	34	61,91±24,19	<i>p</i> =0,145
% GC	≤ P75	110	25,72±8,04	U=1316,00	106	27,38±8,86	U=1506,00
	> P75	32	28,71±7,90	<i>p</i> =0,053	34	29,83±7,70	<i>p</i> =0,172
AGB	≤ P75	110	15,83±9,96	U=1441,50	106	15,88±8,01	U=1359,50
	> P75	32	17,63±8,66	<i>p</i> =0,120	34	18,46±7,19	<i>p</i> =0,037

D.E.: Desviación estándar; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; Σ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal Siri; AGB: Área Grasa del Brazo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,05$).

Tabla 4. Promedios de las variables antropométricas relativas a exceso de peso y de grasa en la serie argentina comparando entre grupos de riesgo genético utilizando la puntuación específica de 13 SNPs

Variables	Puntuación de riesgo genético	Toda la muestra		
		N	Media ± D. E	U Mann Whitney <i>p-valor</i>
Pliegue Bicipital	≤ P90	259	10,76±5,60	U=2461,00 p=0,166
	> P90	23	11,87±4,81	
Pliegue Tricipital	≤ P90	259	16,36±6,79	U=2249,50 p=0,051
	> P90	23	18,43±5,04	
Pliegue Subescapular	≤ P90	259	13,06±7,85	U=2426,00 p=0,147
	> P90	23	14,83±7,48	
Pliegue Suprailíaco	≤ P90	259	14,31±8,79	U=2650,50 p=0,396
	> P90	23	15,43±8,28	
PB	≤ P90	259	21,61±3,72	U=2628,00 p=0,364
	> P90	23	22,10±3,11	
PUC	≤ P90	259	68,20±11,85	U=2541,00 p=0,243
	> P90	23	70,46±10,81	
IMC	≤ P90	259	19,59±4,30	U=2776,50 p=0,590
	> P90	23	19,77±3,76	
ICT	≤ P90	259	0,501±0,063	U=2435,50 p=0,147
	> P90	23	0,516±0,053	
∑ pliegues	≤ P90	259	54,63±27,50	U=2428,50 p=0,157
	> P90	23	60,57±23,49	
% GC	≤ P90	259	26,97±8,52	U=2385,00 p=0,125
	> P90	23	29,47±6,29	
AGB	≤ P90	259	16,22±8,96	U=2319,00 p=0,083
	> P90	23	18,11±6,99	

D.E.: Desviación estándar; PB: Perímetro del brazo; PUC: Perímetro Umbilical de la Cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; ICT: Índice Cintura-Talla; ∑ pliegues: sumatorio de cuatro pliegues adiposos; %GC: % de Grasa Corporal Siri; AGB: Área Grasa del Brazo.

En negrita valores considerados válidos ($p \leq 0,05$).

ANEXO 9. Distribución de la puntuación de riesgo genético total y específica para cada población.

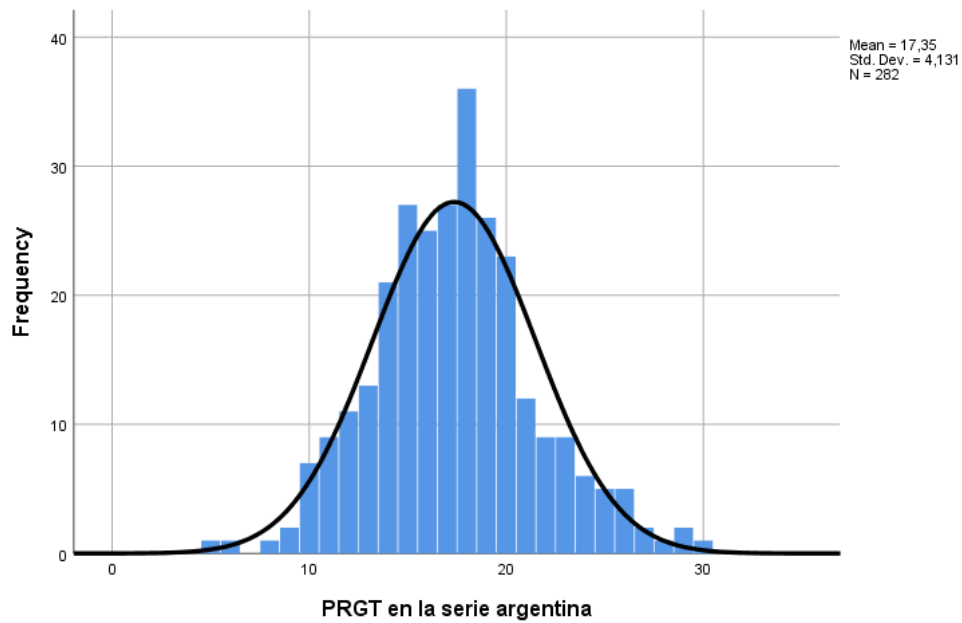


Figura 1. Distribución de la puntuación de riesgo genético total (28 SNPs) para la serie argentina.

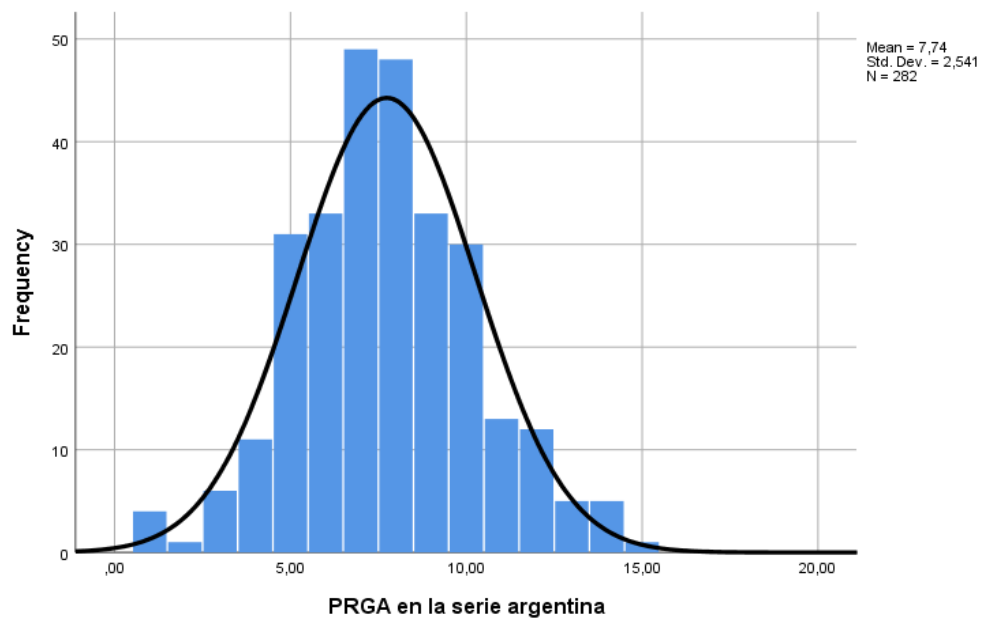


Figura 2. Distribución de la puntuación de riesgo genético específica (13 SNPs) para la serie argentina

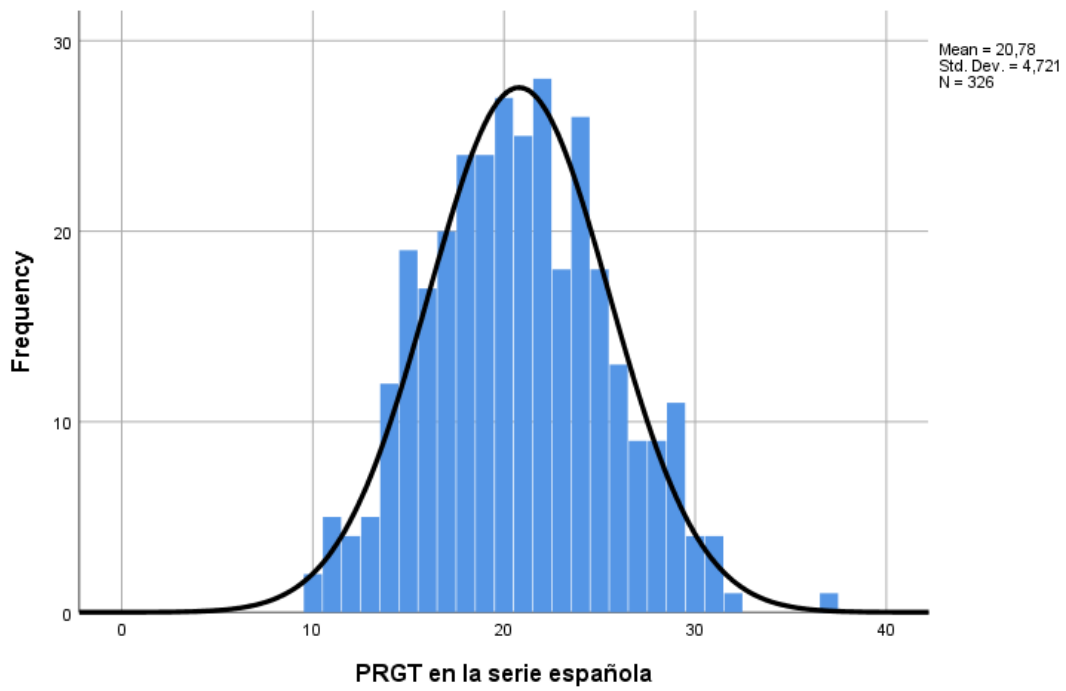


Figura 3. Distribución de la puntuación de riesgo genético total (30 SNPs) para la serie española.

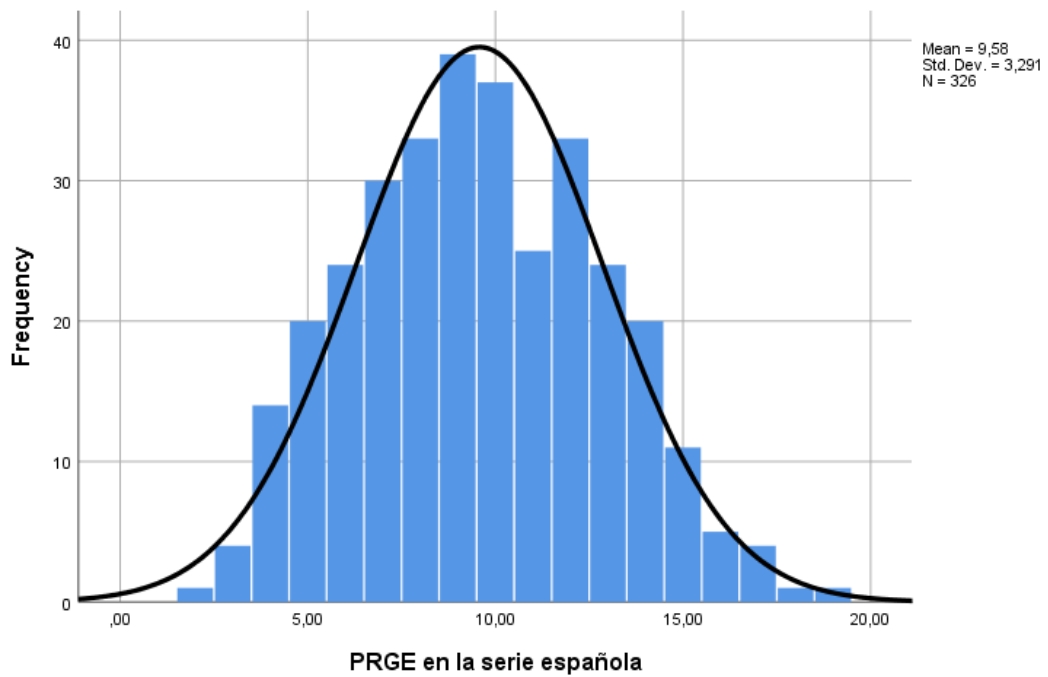


Figura 4. Distribución de la puntuación de riesgo genético específica (16 SNPs) para la serie española.

ANEXO 10. Probabilidad de exceso de peso o grasa entre los sujetos con la puntuación de riesgo genético total para la serie argentina y para la serie española.

Tabla 1. Probabilidad de exceso de peso o grasa entre los sujetos con la puntuación de riesgo genético total (28 SNPs) superior al P50 para la serie argentina.

<u>Variables</u>	<u>Sexo</u>	<u>Coefic. no estándar</u>	<u>I.C.</u>	<u>Exponente B</u>	<u>Significación de B</u>
Exceso de grasa (pliegue bicipital)¹	Varones	0,387	0,678-3,20	1,47	0,328
	Mujeres	0,693	0,921-4,34	2,00	0,080
Exceso de grasa (pliegue tricipital)¹	Varones	0,561	0,851-3,61	1,75	0,128
	Mujeres	0,406	0,736-3,06	1,50	0,264
Exceso de grasa (pliegue subescapular)¹	Varones	0,361	0,645-3,19	1,44	0,376
	Mujeres	0,609	0,866-3,90	1,84	0,113
Exceso de grasa (pliegue suprailiaco)¹	Varones	0,178	0,486-2,94	1,20	0,698
	Mujeres	0,363	0,603-3,42	1,44	0,413
Perímetro del brazo elevado²	Varones	0,021	0,387-2,48	0,980	0,965
	Mujeres	0,971	0,916-7,61	2,64	0,072
Perímetro umbilical elevado³	Varones	0,241	0,539-3,01	1,27	0,582
	Mujeres	0,007	0,372-2,73	1,01	0,988
Exceso ponderal (IMC)⁴	Varones	-0,125	0,449-1,74	0,883	0,717
	Mujeres	0,557	0,876-3,48	1,75	0,114
Exceso de grasa abdominal (ICT)⁵	Varones	-0,190	0,426-1,60	0,827	0,573
	Mujeres	0,394	0,718-3,06	1,48	0,287
Exceso de adiposidad relativa (%GC)⁶	Varones	0,585	0,834-3,87	1,80	0,134
	Mujeres	0,182	0,614-2,35	1,20	0,594
Exceso de adiposidad mesobraquial (AGB)²	Varones	0,504	0,825-3,32	1,66	0,156
	Mujeres	0,633	0,887-4,00	1,88	0,100

Coefic.: coeficiente; I.C.: Intervalo de Confianza.

En negrita valores significativos.

¹Aplicando los puntos de corte para los pliegues adiposos propuestos por Marrodán et al. (2017).

²Aplicando los puntos de corte para el perímetro del brazo y el área grasa del brazo propuestos por Addo et al. (2017).

³Aplicando los puntos de corte para el perímetro umbilical propuestos por Marrodán et al. (2020).

⁴Aplicando los puntos de corte para el índice de masa corporal propuestos por Cole et al. (2000).

⁵Aplicando los puntos de corte para el índice cintura-talla propuestos por Marrodán et al. (2013).

⁶Aplicando los puntos de corte para el % de grasa corporal Siri propuesto por Marrodán et al. (2006).

Tabla 2. Probabilidad de exceso de peso o grasa entre los sujetos con la puntuación genética de riesgo total (30 SNPs) superior al P75 para la serie española.

<u>Variables</u>	<u>Sexo</u>	<u>Coefic. no estándar</u>	<u>I.C.</u>	<u>Exponente B</u>	<u>Significación de B</u>
Exceso de grasa (pliegue bicipital)¹	Varones	-0,814	0,147 – 1,34	0,443	0,148
	Mujeres	0,864	0,871 – 6,47	2,37	0,091
Exceso de grasa (pliegue tricipital)¹	Varones	-0,482	0,223 – 1,71	0,618	0,354
	Mujeres	1,03	1,05 – 7,48	2,80	0,039
Exceso de grasa (pliegue subescapular)¹	Varones	-0,403	0,217 – 2,06	0,668	0,483
	Mujeres	1,28	1,24 – 10,44	3,60	0,019
Exceso de grasa (pliegue suprailiaco)¹	Varones	0,405	0,613 – 3,66	1,50	0,375
	Mujeres	1,73	1,97 – 16,23	5,66	0,001
Perímetro del brazo elevado²	Varones	0,044	0,418 – 2,61	1,05	0,925
	Mujeres	1,96	2,11 – 23,85	7,09	0,002
Perímetro umbilical elevado³	Varones	-0,044	0,363 – 2,52	0,957	0,929
	Mujeres	2,47	2,25 – 62,70	11,87	0,004
Exceso ponderal (IMC)⁴	Varones	-0,174	0,389 – 1,81	0,840	0,658
	Mujeres	0,807	0,918 – 5,47	2,24	0,076
Exceso de grasa abdominal (ICT)⁵	Varones	0,180	0,602 – 2,38	1,20	0,608
	Mujeres	0,916	1,07 – 5,82	2,50	0,034
Exceso de adiposidad relativa (%GC)⁶	Varones	0,446	0,775 – 3,15	1,56	0,212
	Mujeres	0,667	0,817 – 4,65	1,95	0,133
Exceso de adiposidad mesobraquial (AGB)²	Varones	-0,614	0,212 – 1,39	0,541	0,210
	Mujeres	0,831	0,756 – 6,98	2,30	0,143

Coefic.: coeficiente; I.C.: Intervalo de Confianza.

En negrita valores significativos.

¹Aplicando los puntos de corte para los pliegues adiposos propuestos por Marrodán et al. (2017).

²Aplicando los puntos de corte para el perímetro del brazo y el área grasa del brazo propuestos por Addo et al. (2017).

³Aplicando los puntos de corte para el perímetro umbilical propuestos por Marrodán et al. (2020).

⁴Aplicando los puntos de corte para el índice de masa corporal propuestos por Cole et al. (2000).

⁵Aplicando los puntos de corte para el índice cintura-talla propuestos por Marrodán et al. (2013).

⁶Aplicando los puntos de corte para el % de grasa corporal Siri propuesto por Marrodán et al. (2006).

