













Influencia de variables genéticas y socio-ambientales en el exceso de peso en una muestra de la población de Puerto Madryn, Argentina

Influence of genetic and socio-environmental variables on excess weight in a sample population of Puerto Madryn, Argentina

 Anahí Ruderman^{1,2*} |  Mariana Useglio^{1,2} |  Virginia Ramallo^{1,2} |  Carolina Paschetta^{1,2} |  Soledad de Azevedo^{1,2} |  Pablo Navarro^{1,2,3,4} |  Magda Alexandra Trujillo-Jiménez^{1,2} |  Leonardo Morales^{1,2,3,4} |  Bruno Pazos^{1,2,3,4} |  Tamara Teodoroff¹ |  Rolando González-José^{1,2} |  Luis Orlando Pérez^{1,2*}

REVISTA ARGENTINA DE
ANTROPOLOGÍA BIOLÓGICA

Volumen 26, Número 1, Artículo 073
Enero-Junio 2024

Financiamiento: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET); PIP D.111/16; Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica, Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica: PICT 3206.

*Correspondencia a: Anahí Ruderman. Instituto Patagónico de Ciencias Sociales y Humanas, CCT CONICET CENPAT, Bv. Almte Brown 2915, Puerto Madryn, Argentina. E-mail: ruderman@cenpat-conicet.gob.ar. Luis Orlando Pérez. Instituto Patagónico de Ciencias Sociales y Humanas, CCT CONICET CENPAT, Bv. Almte Brown 2915, Puerto Madryn, Argentina. E-mail: perezlo@gmail.com

RECIBIDO: 25 de septiembre de 2023

ACEPTADO: 24 de febrero de 2024

PUBLICADO: 8 de abril de 2024

<https://doi.org/10.24215/18536387e073>

e-ISSN 1853-6387

<https://revistas.unlp.edu.ar/raab>

Entidad Editora
Asociación de Antropología Biológica
Argentina

1) Instituto Patagónico de Ciencias Sociales y Humanas. CCT CONICET. Argentina. **2)** Programa de Referencia y Biobanco Ge-nómico de la Población Argentina. Subsecretaría de Ciencia y Tecnología. Argentina. **3)** Laboratorio de Ciencias de las Imágenes, Departamento de Ingeniería Eléctrica y Computadoras, Universidad Nacional del Sur. Argentina. **4)** Departamento de Informática, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco. Argentina.

Resumen

En Argentina, el exceso de peso aumentó continuamente desde el 2005 hasta el presente. Los factores con probada relación con el exceso de peso son socio-ambientales y genéticos. Entre estos últimos, el gen *FTO* es el más estudiado. El objetivo de este trabajo fue analizar la relación entre dos marcadores del gen *FTO* (*rs9939609* y *rs11075997*) y variables socio-ambientales con el estado nutricional en una muestra de 155 personas de Puerto Madryn, Chubut. Se calcularon los índices de masa corporal (IMC) y de cintura-talla (ICT), y se probaron modelos lineales múltiples para conocer la influencia de las variables genéticas y no genéticas sobre dichos índices antropométricos. El nivel educativo y la actividad física estuvieron asociados significativamente y de manera negativa con el estado nutricional. El alelo reportado en la literatura como de riesgo del marcador *rs11075997* estuvo significativamente asociado con el aumento de los índices antropométricos bajo un modelo aditivo, en mayor medida con el ICT que con el IMC. Es necesario realizar trabajos a mayor escala que permitan identificar la frecuencia de los marcadores genéticos de predisposición a

obesidad aquí estudiados y su distribución en nuestro país. Rev Arg Antrop Biol 26(1), 073, 2024. <https://doi.org/10.24215/18536387e073>

Palabras Clave: polimorfismo de riesgo; población argentina; exceso de peso

Abstract

In Argentina, obesity has been on the rise since 2005. The factors shown to be associated with obesity are of a socio-environmental and genetic nature. Among the latter, the *FTO* gene has been the most extensively studied. The aim of the present work was to analyze the relationship between two markers of the *FTO* gene, namely *rs9939609* and *rs11075997*, and socio-environmental variables with nutritional status in a sample of 155 individuals from Puerto Madryn, Chubut. Body mass index (BMI) and waist-to-height index (WHtR) were calculated, and multiple linear models were tested to determine the influence of genetic and non-genetic variables on these anthropometric indices. Nutritional status was significantly and negatively associated with educational level and physical activity. The allele reported in the literature as risk allele of the marker *rs11075997* was significantly associated with an increase in anthropometric indices in an additive model, more so with WHtR than with BMI. It is necessary to carry out work on a larger scale that will allow us to determine the frequency of the genetic markers of predisposition to obesity studied here and their distribution in our country. Rev Arg Antrop Biol 26(1), 073, 2024. <https://doi.org/10.24215/18536387e073>

Keywords: risk polymorphism; Argentine population; overweight

En Argentina, el exceso de peso (entendidos como sobrepeso y obesidad) y sus dolencias asociadas como la diabetes, hipertensión, artritis y ciertos tipos de cáncer, son planteados desde el sistema de salud como una problemática vigente, tanto social como individual. Según la cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR), el 61,6% de la población argentina adulta tiene exceso de peso (INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2019). El autorreporte de esta condición aumentó de manera gradual y continua a lo largo de las cuatro últimas ediciones de la ENFR: 49%, 53,4%, 57,9% y 61,6% en los años 2005, 2009, 2013 y 2018, respectivamente (INDEC, 2019). Específicamente en la provincia de Chubut, la prevalencia en población adulta ha mostrado la misma tendencia al aumento (INDEC, 2019).

Las demandas del sistema económico y laboral actual, como largas horas de trabajo o múltiples trabajos, ponen en tensión las formas de alimentación de las personas. Así, surgen nuevas maneras de alimentarse, de la mano de la necesidad de una mayor practicidad, más accesibilidad y menos tiempo dedicado a la preparación de los alimentos (Zapata, Roviroso y Carmuega, 2016). La influencia de las disparidades económicas sobre las desigualdades nutricionales y alimentarias ha sido comprobada en nuestro país (Kovalskys *et al.*, 2020). Estos cambios, sumados a la reducción en el tiempo dedicado a la actividad física, han influido en la epidemiología de la obesidad y otras enfermedades crónicas, lo que representa un alto impacto sobre la morbimortalidad, la calidad de vida y el gasto sanitario (OMS: Organización Mundial de la Salud, 2014).

Además de las causas anteriormente mencionadas, se ha demostrado que la malnutrición, tanto por déficit como por exceso, depende en parte de las características genéticas

de las personas y las poblaciones. Recientes estudios de asociación de genoma completo (o GWAS, por *genome wide association studies*) han identificado factores genéticos implicados en la regulación del balance energético. El hallazgo más replicado a nivel mundial es la asociación entre el incremento de peso corporal y el gen *FTO* (dioxigenasa dependiente de α -cetoglutarato) (Frayling *et al.*, 2007). El *FTO* codifica una enzima que elimina grupos metilo de los nucleótidos de ADN y ARN, y probablemente esté involucrada en ciertos procesos fisiológicos como el control de la homeostasis energética y la adipogénesis. Posee una extensión de 410.500 bases, incluyendo 9 exones y 8 intrones. Además de éste, se han identificado muchos otros genes que impactan en el peso corporal, como el MC4R (llamado receptor 4 de melanocortina) que se asocia con una forma dominante de obesidad (Vaisse, Clement, Guy-Grand y Froguel, 1998), y el LEP (Chen *et al.*, 1996) que codifica la leptina, una hormona proteica secretada por el tejido adiposo blanco que actúa como una señal indicadora de las reservas energéticas (Santos, 2009), entre otros (Loos y Yeo, 2022).

Se ha observado que la proteína que codifica el *FTO* se expresa ampliamente en el cerebro en modelos de ratón, demostrando un rol principal en la regulación del balance energético. Esto ha aportado evidencia sobre una estrecha asociación entre la función del *FTO* y el índice de masa corporal (IMC) (Church *et al.*, 2010). Hasta el momento, los estudios de asociación con obesidad destacan ciertos polimorfismos de nucleótido simple (SNP's, por *single nucleotide polymorphisms*) en un bloque dentro del primer intrón del *FTO*, siendo el principal el *rs9939609* (Speakman, 2015). Se demostró que la variante A de este SNP está asociada con un efecto medio por alelo de 0,36 kg/m² sobre el IMC (Loos y Yeo, 2014). Cecil y colaboradores (2008) encontraron que los sujetos con al menos una copia de este alelo mostraron mayor ingesta de alimentos y también exhibieron una mayor preferencia por alimentos grasos. Estudios de casos y controles detectaron asociaciones significativas de este polimorfismo con el peso y la circunferencia de la cintura y la cadera (Riffo *et al.*, 2012, Frayling *et al.*, 2007). Significativamente, la mayoría de los estudios sobre el impacto del *FTO* en el balance energético humano han sido realizados en poblaciones de origen europeo (Speakman, 2015; Loos y Yeo, 2022).

En un estudio preliminar evaluamos el efecto de 6 SNP's del gen *FTO*, encontrando una relación estadísticamente significativa entre el SNP *rs11075997* y el exceso de peso (Pérez *et al.*, 2021). A partir de este resultado, analizamos las mutaciones *rs9939609*, por ser la más reportada a nivel mundial, y *rs11075997* en 155 personas adultas de la ciudad de Puerto Madryn, Chubut, a fin de comprender mejor la relación entre las variantes del gen *FTO* y diferentes factores ambientales con el incremento de peso en nuestra población.

SUJETOS Y MÉTODOS

Población de estudio

Entre los años 2018 y 2021, con la aprobación del Comité de Bioética del Área Programática Norte de Chubut (Resolución N° 19/17), se desarrolló una convocatoria abierta a voluntarios y voluntarias de la ciudad de Puerto Madryn (Provincia de Chubut). Cada persona fue informada sobre los alcances y finalidades del estudio, el proceso de anonimización y protección de su identidad y el destino y seguridad de los datos. Quienes accedían a participar, firmaban por escrito un consentimiento informado. Se registraron las medidas antropométricas de 155 personas, 105 mujeres y 50 varones con edades entre 20 y

77 años (promedio 40 años). Se tomaron 8 mililitros de sangre por punción endovenosa a cada persona para posterior extracción de ADN, utilizando el protocolo presentado por Motti y colaboradores (2012). Mediante un cuestionario semiestructurado se abordaron variables de salud, actividad física, educación, factores socio-económicos, dieta y de hábitos y estilo de vida (incluyendo consumo de tabaco y bebidas alcohólicas), entre otras. La variable dieta fue relevada mediante un recordatorio de ingesta de 24 horas. Sobre consumo de tabaco, se averiguó la cantidad de cigarrillos diarios y los años de consumo. A quienes habían dejado de fumar, se les preguntaba también la cantidad de tiempo que llevaban libres de tabaco. Sobre consumo de bebidas alcohólicas, se abordaba la frecuencia semanal, el tipo de bebida (basado en los consumos más frecuentes en el país, diferenciando una escala según graduación: cerveza/vino/licores, whisky, vodka, gin) y el volumen ingerido.

Variables antropométricas

Siguiendo un protocolo estandarizado, se registraron las siguientes variables antropométricas: 1) Circunferencia de cintura y cadera: se utilizó una cinta métrica retráctil y flexible modelo Seca 201 (Seca GmbH & Co, Alemania), con una graduación de 1 mm y un rango total entre 0 a 205 cm; 2) Talla: se registró utilizando un tallímetro Seca 206 (Seca GmbH & Co, Alemania), con una graduación de 1 mm y un rango total entre 0 a 220 cm; 3) Peso: el peso total se registró en kilogramos utilizando una balanza de bioimpedancia Modelo Tanita BC 1100F.

De cada variable se tomaron dos mediciones para calcular el promedio y así reducir el error intra observador. A partir de las variables antropométricas originales, se construyeron los siguientes indicadores de estado nutricional:

Índice de Masa Corporal (IMC) = peso/talla²

Índice Cintura-Talla (ICT) = perímetro cintura/talla

Variables socio-económicas

El nivel educativo fue categorizado de acuerdo al máximo nivel alcanzado: primario incompleto, primario completo, secundario incompleto, secundario completo, terciario incompleto, terciario completo, universitario incompleto, universitario completo, post universitario incompleto y post universitario completo. A cada categoría se le asignó un valor numérico ascendente, comenzando desde el 1, a modo de cuantificar la variable para los posteriores análisis. El nivel de ingreso económico fue calculado de acuerdo a la suma de salarios mínimo vital y móvil (<https://www.argentina.gob.ar/trabajo/consejo-delsalario>) percibidos por el grupo familiar, considerando siempre el valor actualizado al momento de realizar la encuesta.

Nivel de actividad física

Se realizaron tres preguntas sobre la actividad física: frecuencia con la que practica deportes, frecuencia con la que realiza caminatas y frecuencia con la que anda en bicicleta. A cada categoría de respuesta se le asignó un valor, siendo "nunca" = 0, "raramente" = 1, "ocasionalmente" = 2, "con frecuencia" = 3 y "a diario" = 4. Se construyó una única variable que reunió toda la información de la persona sobre su nivel de actividad física. Esta nueva variable numérica consistió en la suma de los valores de respuesta de las tres variables originales descritas anteriormente.

Genotipificación

A partir de la muestra total de 155 personas, se tipificó una sub-muestra conformada por 96 individuos elegidos al azar, mediante el microarreglo *Axiom™ Precision Medicine Array* (Affymetrix) que cuenta con ~800.000 marcadores. El microarreglo utilizado incluye los marcadores del gen *FTO* *rs9939609*, *rs9930506*, *rs17817449*, *rs11075997*, *rs17818920* y *rs7197167*. En esta sub-muestra, se observó una asociación del alelo T del marcador *rs11075997* con la obesidad (Pérez *et al.*, 2021), por lo que junto a *rs9939609*, fueron seleccionados para tipificar la totalidad de genotipos (N = 155) mediante técnica PCR alelo específica. En la **Tabla 1** se presentan las características de los oligonucleótidos empleados para la amplificación de ADN. El SNP *rs11075997* se ubica en el intrón 2 del gen, a ~40 kb de distancia de *rs9939609* y de acuerdo a las poblaciones latinoamericanas de 1.000 Genomas estos dos marcadores no se encuentran en desequilibrio de ligamiento (LD = 0,04; r = 0,001). Se cuenta con datos de ancestría genómica continental así como la estructura genética a escala fina para la sub-muestra tipificada mediante el microarreglo, determinados por análisis de haplotipos y reportados en Ruderman *et al.* (2023). En ese trabajo, encontramos un 59% de ancestría genómica europea (incluyendo distintos orígenes de este continente, como Italia, España, País Vasco, Norte y Centro de Europa), un 17% de ancestría nativa americana, un 22,5% de ancestría genómica proveniente de distintas regiones que abarcan el norte de África y Medio Oriente (incluyendo las regiones del Cáucaso y Levante), y un 1,6% de ancestría genómica de África Subsahariana.

TABLA 1. Características de los oligonucleótidos utilizados para amplificación de ADN.

Nombre	Secuencia	Tamaño	Gen/Variante/posición
<i>For.997.C</i>	GTA TTA GGG AAG GGA ATT GAC C	341 pb	<i>FTO rs11075997 Crom 16 Pos 53825000</i>
<i>For.997.T</i>	GTA TTA GGG AAG GGA ATT GAC T		
<i>Rev2.997</i>	TGG ACA CCA ACC CCT GGCT		
<i>For.609.T</i>	CCT TGC GAC TGC TGT GAA TTT T	250 pb	<i>FTO rs9939609 Crom 16 Pos 53786615</i>
<i>For.609.A</i>	CCT TGC GAC TGC TGT GAA TTT A		
<i>Rev2.609</i>	CAC TGC GCC CAG CCC AAG GAT		

Análisis estadísticos

Se analizó la colinealidad entre las variables de análisis: sexo, edad, nivel educativo, ingreso económico, nivel de actividad física, y frecuencias de los alelos de riesgo *rs9939609A* y *rs11075997T*.

Se construyeron modelos de regresión lineal múltiple (ajustados por edad, sexo, nivel educativo, ingreso económico y actividad física) para analizar la posible contribución de las variantes de riesgo sobre el estado nutricional, expresado como IMC y ICT. Se verificaron los supuestos de normalidad y homogeneidad de la varianza en los modelos.

Para cada marcador genético, se construyó una variable numérica de 0 a 2 de acuerdo a la cantidad de alelos de riesgo presentes a las cuales se llamó 609A y 997C. Por último, se agregó un término de interacción entre los marcadores genéticos y la actividad física, para evaluar el efecto exclusivo de la interacción entre estas dos variables sobre el estado nutricional.

En todos los modelos de regresión se aplicó el ANOVA Tipo II, el método estadístico más conservador ya que considera cada variable independiente como si fuera la última incluida en el modelo (primero se evalúan todas las otras variables, y sobre la variabili-

dad restante no explicada se evalúa la significancia de la variable de interés). Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el software R (R Core Team, 2023), utilizando los paquetes *car* (Fox y Weisberg, 2019) y *GGally* (Schloerke *et al.*, 2021).

RESULTADOS

La media del IMC fue de 27,77 kg/m², mientras que la del ICT fue de 0,58. Las variables socio-ambientales analizadas (nivel educativo, nivel de ingreso económico y actividad física) tuvieron una distribución homogénea entre las personas que componen la muestra. La frecuencia del alelo de riesgo 609A fue de 0,34, levemente por debajo de la encontrada en poblaciones europeas representadas en 1.000 Genomas (ejemplos: Gran Bretaña = 0,39; Italia = 0,46) y similar o por encima a la de otras poblaciones latinoamericanas (ejemplos: Colombia = 0,34; México = 0,22). En cuanto a 997C, su frecuencia en la muestra fue de 0,48, valor similar al de poblaciones europeas y latinoamericanas. Ambos SNP's mostraron no estar en desequilibrio de ligamiento en la muestra (LD = 0,004; $r = 0,01$).

La **Figura 1** representa la colinealidad entre las variables de análisis. Como es esperable, es muy alta entre los índices antropométricos IMC e ICT, pero no se observaron valores destacables entre las variables independientes.

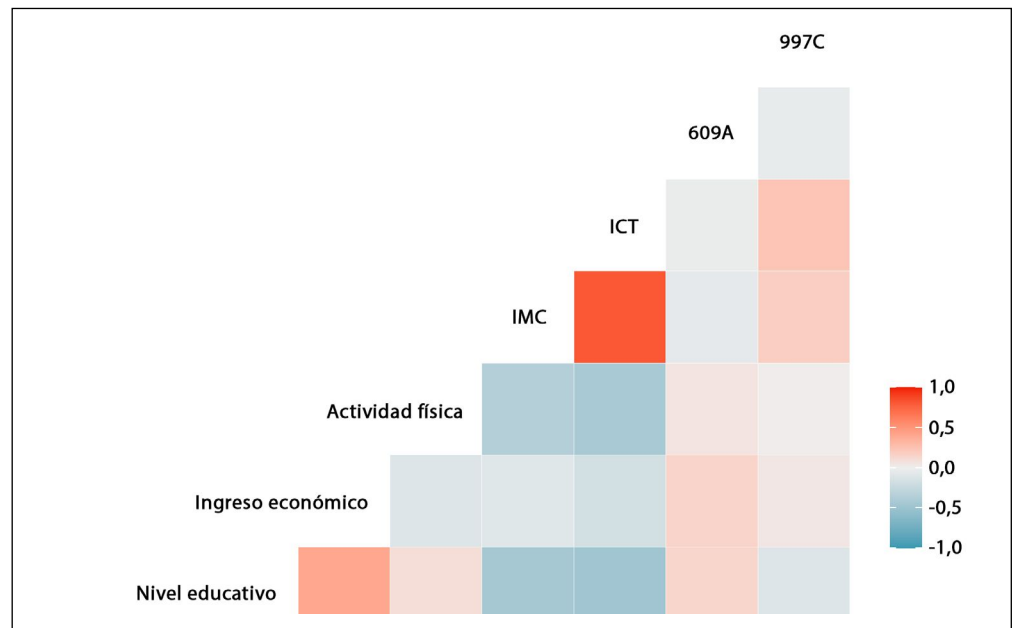


FIGURA 1. Análisis de la colinealidad.

En la **Tabla 2** se presentan los resultados de las regresiones lineales múltiples. El valor de R² ajustado del modelo fue mayor para el ICT que para el IMC (0,417 y 0,301 respectivamente). Luego de un análisis preliminar, se seleccionó un conjunto de siete variables independientes. Entre ellas, resultaron de valor predictivo, el nivel educativo, la actividad física y la presencia del alelo 997C, ya que explicaron la variabilidad de manera estadísticamente significativa en ambos índices ($p < 0,05$). Se probó la interacción entre el alelo 997C con la actividad física. Dicho término del modelo arrojó un valor p significativo en el caso del ICT, mostrando que la interacción produce un efecto particular, independiente del de las mismas variables por separado.

En la **Figura 2** se observa el sentido de la relación entre las variables independientes que mostraron relación estadísticamente significativa y los indicadores de estado nutri-

cional. A medida que se completan niveles educativos y aumenta la frecuencia de actividad física, disminuyen los valores de IMC e ICT. En el sentido contrario, si aumenta el número de copias de la variante C del SNP *rs11075997* (homocigosis para este locus) se produce un aumento en el valor de los citados índices antropométricos.

TABLA 2. Valor F y valor *p* de significancia de los modelos de regresión lineal múltiple.

Variable	Valor F (IMC)	Valor <i>p</i> (IMC)	Valor F (ICT)	Valor <i>p</i> (ICT)
Edad	2,432	0,121	2,821	0,095
Sexo	1,8	0,181	0,043	0,834
Nivel educativo	18,921	2,728e-05 ***	20,987	1,051e-05 ***
Ingreso económico	0,139	0,709	1,04	0,309
Actividad física	17,438	5,402e-05 ***	36,959	1,196e-08 ***
609A	0,177	0,673	1,189	0,277
997C	4,152	0,043 *	9,268	0,002 **
Actividad física*997C	2,989	0,086	6,8	0,010*

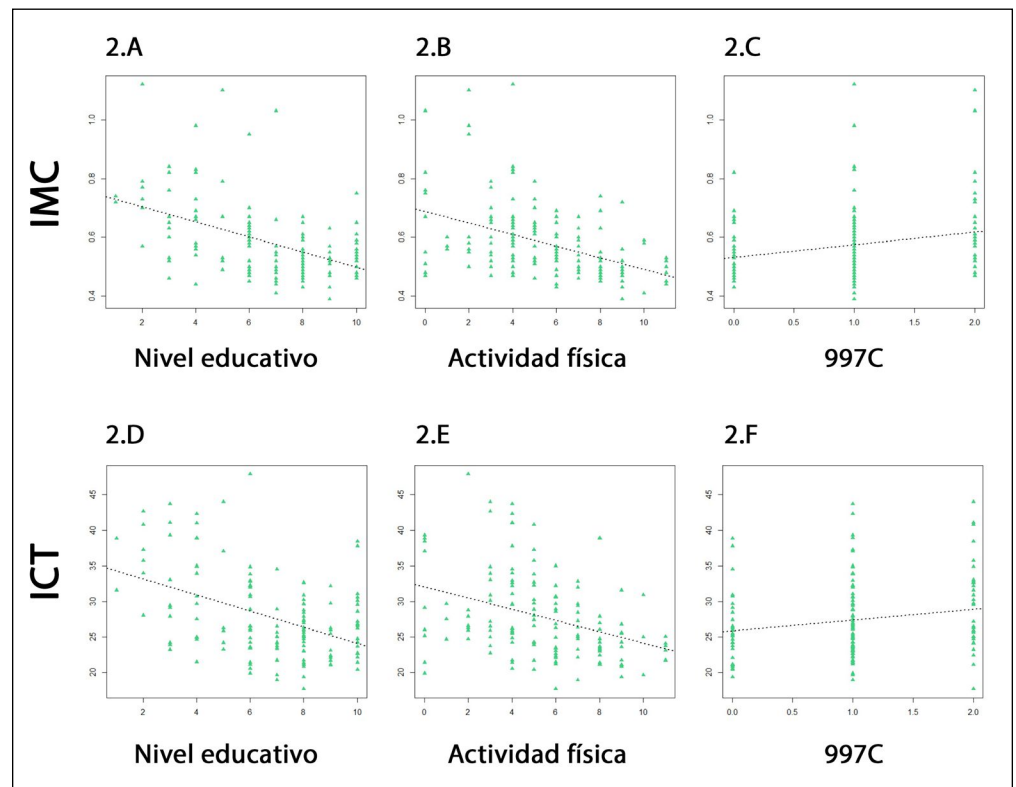


FIGURA 2. A-C: relación entre el nivel educativo, la actividad física y la variante C del polimorfismo *rs11075997* con el IMC. D-F: relación entre el nivel educativo, la actividad física y la variante C del polimorfismo *rs11075997* con el ICT.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La selección de los polimorfismos del gen *FTO rs9939609* y *rs11075997* para analizar su relación con el exceso de peso estuvo basada en los antecedentes bibliográficos y en una asociación encontrada a nivel local en una submuestra de individuos de Puerto Madryn, respectivamente. Al ampliar la muestra piloto, la asociación entre *rs11075997* y el exceso de peso se mantuvo y fue estadísticamente significativa. Este resultado sugiere que esta

variante en el segundo intrón del gen *FTO* debe ser evaluado en mayor profundidad en nuestra población. La variabilidad explicada por este marcador fue mayor en el ICT que en el IMC, lo cual resalta la importancia de incorporar diversos indicadores de estatus nutricional en los estudios poblacionales. Los índices antropométricos son útiles para evaluar los riesgos para la salud relacionados con el peso corporal, pero la información que brindan es diferente en función de su diseño. El ICT cuantifica la obesidad central o abdominal, mientras que el IMC no refleja la acumulación de grasa en esta zona del cuerpo. Browning y colaboradores (2010) mostraron que el ICT es un mejor predictor del riesgo para la salud: las personas con ICT alto tendrían un mayor riesgo cardiovascular y de diabetes 2 en comparación con aquellas asociadas con un IMC alto. En los últimos años se han comenzado a aplicar las tecnologías de escaneo en estudios nutricionales. Estas metodologías permiten un registro rápido y preciso de la forma corporal, así como el diseño de indicadores específicos para zonas cruciales del cuerpo, como la abdominal (Navarro *et al.*, 2019; Trujillo-Jiménez *et al.*, 2020).

En los modelos de regresión lineal aquí analizados, los factores no genéticos tuvieron mayor influencia en la obesidad que los genéticos, en particular el nivel educativo y la actividad física. El nivel socio-económico ha sido relacionado con la obesidad en numerosos estudios. En una revisión sobre el tema, Drewnowski (2009) planteó que las personas con menor nivel socio-económico e instrucción paterna son más propensas a presentar obesidad. El nivel de instrucción ha sido previamente relacionado con el exceso de peso en Argentina por Sánchez y colaboradores (2017), quienes observaron que un menor nivel educativo se asoció de manera independiente con la presencia de obesidad en pacientes de 30 años o menos. Las explicaciones de esta relación son complejas: una de ellas es que un mayor conocimiento sobre la importancia de una alimentación sana y variada esté asociado al grado de escolaridad. Sin embargo, Aguirre (2017) propone que la información sobre materias primas de adecuada calidad nutricional, modos de cocinar y alimentación saludable no es excluyente de los años cursados en el sistema formativo. Debe destacarse que esta variable suele estar relacionada con el nivel económico: a menor nivel educativo, menores posibilidades de acceder a empleos con salarios altos y, por lo tanto, menor capacidad de adquirir alimentos más sanos. Aguirre (2004) también señala que, en los sectores de menores ingresos de países en vías de desarrollo, la dificultad de acceso a dietas más sanas y la necesidad de recurrir a otras muy calóricas y más económicas, ha influido en el aumento de las tasas de sobrepeso y obesidad. Concluimos que deben evitarse las interpretaciones lineales o simplistas de esta relación.

El nivel de actividad física estuvo inversamente relacionado al valor de los dos índices antropométricos. La ecología humana depende en gran medida de la relación entre el consumo y el gasto de energía contenida en alimentos: mayor nivel de actividad física, mayor gasto de energía que no será almacenada en el cuerpo en forma de grasa corporal. Esta relación inversa se ha observado en estudios en población adulta de distintos orígenes (Paeratakul, Popkin, Keyou, Adair y Stevens, 1998; Kruger, Venter, Vorster y Margetts, 2002; Lee, Kwak y Shin, 2022). La actividad física es uno de los principales factores preventivos del sobrepeso y la obesidad. Desde los distintos niveles del Estado pueden y deben implementarse medidas para promocionar y facilitar el acceso de la práctica físico deportiva, sobre todo en sectores de la población de menos recursos. Estas políticas sanitarias tienen un costo económico y de logística de bajo impacto en la planificación presupuestaria y territorial, pudiendo desarrollarse acciones muy convocantes, como los programas de actividad física para adultos mayores con sede en las juntas vecinales o en los centros de atención primaria de la salud.

El modelo de cuestionario semi estructurado utilizado, como se ha mencionado en "Sujetos y Métodos", incluía un recordatorio de dieta de 24 horas. Esta técnica resulta útil en estudios de tipo descriptivo y permite obtener tasas de "no respuesta" bajas, ya que los individuos pueden referir con precisión las últimas comidas ingeridas e identificar las causas que motivaron cambios. En nuestro caso, algunos ejemplos sobre esto último fueron: enfermedades, jornadas de guardia laboral, viajes o celebraciones como cumpleaños. Los datos de este cuestionario sirven para entender el consumo por grupos de alimentos, sin embargo, dependiendo de la población, puede ser un registro poco útil para estimar la diversidad de dieta y no arroja información sobre cantidad de ingesta calórica. Coincidimos con Ferrari (2013), quien señala la desventaja de esta técnica para abordar estudios causales o de asociación. Una alternativa es realizar múltiples recordatorios a intervalos regulares de tiempo, lo que aumenta la complejidad del diseño y puede comprometer la adherencia al proyecto de los individuos voluntarios. En virtud de esta experiencia, nuestro equipo ha modificado el protocolo para futuros trabajos, incluyendo un Cuestionario de Frecuencia de Consumo con apoyaturas visuales y validado para la población argentina (Olmedo, Luna, Zubrzycki, Dopazo y Pellon-Maison, 2024).

El polimorfismo *rs9939609* del gen *FTO* ha mostrado estar significativamente asociado con la obesidad en poblaciones de Latinoamérica (López-Rodríguez *et al.*, 2020). En dicho estudio, la prevalencia del alelo de riesgo fue mayor en las personas con ancestría genética europea que en aquellas con ancestría genética amerindia, demostrando que la frecuencia de este SNP está sujeta a la estructura genética poblacional. En otro estudio sobre el gen *FTO* en población mexicana, Villalobos-Comparan y colaboradores (2008) encontraron una asociación significativa de los SNP's *rs9939609*, *rs1421085*, y *rs17817449* con la obesidad de clase III (Villalobos-Comparan *et al.*, 2008). Nuevamente, los alelos de riesgo siempre fueron menos frecuentes en los grupos nativos estudiados. Por último, en los infantes del centro de México, con una media de ancestría amerindia del 82%, la variante *rs9939609* se asoció significativamente con valores altos de IMC. Este resultado no se registró en infantes del norte de México (promedio de ancestría amerindia de 42%), ni en el grupo Seri (con 92% de ancestría amerindia) (Costa-Urrutia *et al.*, 2020). En el presente trabajo, este marcador no mostró la asociación esperada con el aumento de IMC ni de ICT. Esto podría deberse al pequeño tamaño muestral, o también a una posible diferencia en la frecuencia de este gen en nuestra población respecto a otras partes del mundo. La submuestra genotificada previamente para los marcadores ancestrales, presentó un mayor porcentaje de ancestría genética europea, seguido del componente nativo americano, y de un componente genético de África del Norte y Medio Oriente. Esta composición se vio reflejada en la frecuencia del marcador *rs9939609*, que tuvo un valor intermedio entre las poblaciones latinoamericanas y las europeas de referencia. La frecuencia de *rs11075997* fue similar a la de las poblaciones de referencia. Lamentablemente, al momento de esta publicación, nuestro conocimiento sobre ancestría genómica no incluye a todos los individuos de la muestra (Ruderman *et al.*, 2023) y hasta no poder realizar nuevos ensayos, no podremos analizar el vínculo entre ancestría y frecuencias alélicas. El SNP *rs11075997* mostró una relación estadísticamente significativa con el aumento de IMC e ICT bajo un modelo aditivo. Este marcador había sido vinculado con el riesgo de Alzheimer en un conjunto de personas provenientes del Caribe (Reitz *et al.*, 2012), aunque no con la obesidad, siendo el presente trabajo el primero en reportar dicha asociación.

Es de nuestro interés realizar futuros estudios a mayor escala, que incluyan más variantes y muestras de distintas regiones del país, para aportar más precisión sobre la distribución y el efecto de los genotipos que subyacen a la obesidad en nuestra población.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos profundamente a los/as voluntarios/as que formaron parte de este estudio. También agradecemos al personal de los Centros de Atención Primaria de la salud "Favaloro" y "Fontana" por su ayuda durante la campaña de muestreo. Nuestro sincero agradecimiento al servicio de Hemoterapia y al Laboratorio del Hospital Zonal de Puerto Madryn "Dr. Andrés Isola" por su entrenamiento en técnicas de extracción de material biológico.

LITERATURA CITADA

- Aguirre, P. (2017). *Una historia social de la comida* (1.º ed). Lugar Editorial.
- Aguirre, P. (2004). *Ricos flacos y gordos pobres: la alimentación en crisis* (1.º ed). Colección Claves Para Todos. Capital Intelectual.
- Browning, L. M., Hsieh, S. D. y Ashwell, M. (2010). A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutrition Research Reviews*, 23(2), 247-269. <https://doi.org/10.1017/S0954422410000144>
- Cecil, J. E., Tavendale, R., Watt, P., Hetherington, M. M. y Palmer, C. N. A. (2008). An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *The New England Journal of Medicine*, 359(24), 2558-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0803839>
- Chen, H., Charlat, O., Tartaglia, L. A., Woolf, E. A., Weng, X., Ellis, S. J., Lakey, N. D., Culpepper, J., Moore, K. J., Breitbart, R. E., Duyk, G. M., Tepper, R. I. y Morgenstern, J. P. (1996). Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*, 84(3), 491-495. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81294-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81294-5)
- Church, C., Moir, L., McMurray, F., Girard, C., Banks, G. T., Teboul, L., Wells, S., Bruning, J. C., Nolan, P. M., Ashcroft, F. M. y Cox, R. D. (2010). Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity. *Nature Genetics*, 42(12), 1086-1092. <https://doi.org/10.1038/ng.713>
- Costa-Urrutia, P., Abud, C., Franco-Trecu, V., Colistro, V., Rodríguez-Arellano, M. E., Alvarez-Fariña, R., Acuña Alonso, V., Bertoni, B. y Granados, J. (2020). Effect of 15 BMI-associated polymorphisms, reported for europeans, across ethnicities and degrees of amerindian ancestry in Mexican children. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), 374. <https://doi.org/10.3390/ijms21020374>
- Drewnowski, A. (2009). Obesity, diets, and social inequalities. *Nutrition Reviews*, 67, 36-39. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00157.x>
- Ferrari, M. A. (2013). Estimación de la Ingesta por Recordatorio de 24 Horas. *Dieta*, 31(143), 20-25.
- Fox, J. y Weisberg, S. (2019). *An R Companion to Applied Regression* (3º ed). SAGE Publications Inc.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A., Ness, A. R., Ebrahim, S., ... y McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889-894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2019). 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. *Resultados definitivos* (1º ed). INDEC, Secretaría de Salud de la Nación.
- Kovalskys, I., Cavagnari, B. M., Zonis, L., Favieri, A., Guajardo, V., Gerardi, A. y Fisberg, M. (2020). La pobreza como determinante de la calidad alimentaria en Argentina. Resultados del Estudio Argentino de Nutrición y Salud (EANS). *Nutrición Hospitalaria*, 37(1), 114-122. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.02828>
- Kruger, H. S., Venter, C. S., Vorster, H. H. y Margetts, B. M. (2002). Physical inactivity is the major determinant of obesity in black women in the North West province, South Africa: the THUSA study. *Nutrition*, 18(5), 422-427. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)00751-1](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00751-1)
- Lee, Y., Kwak, S. y Shin, J. (2022). Effects of recreational physical activity on abdominal obesity in obese South Korean adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(22), 14634. <https://doi.org/10.3390/ijerph192214634>
- Loos, R. J. F. y Yeo, G. S. H. (2014). The bigger picture of FTO-the first GWAS identified obesity gene. *Nature Reviews Endocrinology*, 10, 51-61. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.227>
- Loos, R. J. F., y Yeo, G. S. H. (2022). The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics*, 23(2), 120-133. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>

- López-Rodríguez, G., Estrada-Neria, A., Suárez-Diéguez, T., Tejero, M. E., Fernández, J. C. y Galván, M. (2020). Common polymorphisms in MC4R and FTO genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: differences by sex and genetic ancestry. *Gene*, 754, 144840. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144840>
- Motti, J. M. B., Muzzio, M., Ramallo, V., Rodenak Kladniew, B., Alfaro, E. L., Dipierri, J. E., Bailliet, G. y Bravi, C. M. (2012). Origen y distribución espacial de linajes maternos nativos en el noroeste y centro oeste argentinos. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 15(1), 3-14.
- Navarro, P., Ramallo, V., Cintas, C., Ruderman, A., de Azevedo, S., Paschetta, C., Pérez, O., Pazos, B., Delrieux, C. y González-José, R. (2019). Body shape: implications in the study of obesity and related traits. *American Journal of Human Biology*, 32(2), e23323. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23323>
- Olmedo, L., Luna, F. J., Zubrzycki, J., Dopazo, H. y 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*, S2212-2672(24)00001-7. Pre-print. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2024.01.001>
- Organización Mundial de la Salud. (2014). *Global Status Report on noncommunicable diseases*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564854>
- Paeratakul, S., Popkin, B. M., Keyou, G., Adair, L. S. y Stevens, J. (1998). Changes in diet and physical activity affect the body mass index of Chinese adults. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 22(5), 424-431. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800603>
- Pérez, O., Ruderman, A., Paschetta, C., de Azevedo, S., Morales, L., Trujillo-Jiménez, A. M., Pazos, B., Ramallo, V., Peral García, P. y González-José, R. (2021). *Distribución de haplotipos del gen FTO (dioxigenasa dependiente de α-CETOGLUTARATO) en una muestra de la población de Puerto Madryn*. [Ponencia]. Jornadas Argentinas de Genética. Buenos Aires, Argentina. <https://sag.org.ar/sitio/jornadas-2021/>
- R Core Team. (2023). *R: A language and environment for statistical computing*. (Versión 4.3.0) [Programa informático]. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/>
- Reitz, C., Tosto, G., Mayeux, R., Luchsinger, J. A., NIA-LOAD/NCRAD Family Study Group, y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2012). Genetic variants in the Fat and Obesity Associated (FTO) gene and risk of Alzheimer's disease. *PloS ONE*, 7(12), e50354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050354>
- Riffo, B., Asenjo, S., Sáez, K., Aguayo, C., Muñoz, I., Bustos, P., Celis-Morales, C. A., Lagos, J., Sapunar, J. y Ulloa, N. (2012). FTO gene is related to obesity in Chilean Amerindian children and impairs HOMA-IR in prepubertal girls. *Pediatric Diabetes*, 13(5), 384-391. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00834.x>
- Ruderman, A., Luisi, P., Paschetta, C., Teodoroff, T., Pérez, L. O., de Azevedo, S., Trujillo-Jiménez, M. A., Navarro, P., Morales, L., Pazos, B., González-José, R. y Ramallo, V. (2023). Genetic and self-perceived ancestries in Argentina: Beyond the three-hybrid model. *American Journal of Biological Anthropology*, 181(1), 85-95. <https://doi.org/10.1002/ajpa.24702>
- Sánchez, C. N., Maddalena, N., Penalba, M., Quarleri, M., Torres, V. y Wachs, A. (2017). Relación entre nivel de instrucción y exceso de peso en pacientes de consulta externa: Estudio transversal. *Medicina (Buenos Aires)*, 77(4), 291-296.
- Santos M. J. L. (2009). Leptin-melanocortin system, body weight regulation and obesity. *Revista Médica de Chile*, 137(9), 1225-1234. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000900014>
- Schloerke, B., Cook, D., Larmarange, J., Briatte, F., Marbach, M., Thoen, E., Elberg, A. y Crowley, J. (2021). *GGally: Extension to "ggplot2". R package version 2.1.2*. <https://CRAN.R-project.org/package=GGally>
- Speakman, J. R. (2015). The 'Fat mass and obesity related' (FTO) gene: mechanisms of impact on obesity and energy balance. *Current Obesity Reports*, 4(1), 73-91. [10.1007/s13679-015-0143-1](https://doi.org/10.1007/s13679-015-0143-1)
- Trujillo-Jiménez, M. A., Navarro, P., Pazos, B., Morales, L., Ramallo, V., Paschetta, C., de Acevedo, S., Ruderman, A., Pérez, O., Delrieux, C. y Gonzalez-José, R. (2020). body2vec: 3D point cloud reconstruc-

- tion for precise anthropometry with handheld devices. *Journal of Imaging*, 6(9), 94. <https://doi.org/10.3390/jimaging6090094>
- Vaisse, C., Clement, K., Guy-Grand, B. y Froguel, P. (1998). A frameshift mutation in MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nature Genetics*, 20(2), 113-114. <https://doi.org/10.1038/2407>
- Villalobos-Comparan, M., Flores-Dorantes, M., Villarreal-Molina, M., Rodriguez-Cruz, M., Garcia-Ulloa, A.C., Robles, L., Huertas-Vazquez, A., Saucedo-Villarreal, N., Lopez-Alarcon, M., Sanchez-Munoz, F., Dominguez-Lopez, A., Gutierrez-Aguilar, R., Menjivar, M., Coral-Vazquez, R., Hernandez-Stengele, G., Vital-Reyes, V.S., Acuna-Alonzo, V., Romero-Hidalgo, S., Ruiz-Gomez, D.G., ... y Canizales-Quinteros, S. (2008). The *FTO* gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity*, 16, 2296-2301. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.367>
- Zapata, M. E., Roviroso, A. y Carmuega, E. (2016). *La mesa argentina en las últimas dos décadas. Cambios en el patrón de consumo de alimentos y nutrientes (1996 - 2013)* (1º ed.). Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil. <https://cesni-biblioteca.org/la-mesa-argentina-en-las-ultimas-2-decadas/>