



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Tesis para optar por el título de Doctor/a en Ciencias Médicas

**“INTERACCIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO rs9939609 (T/A)
DEL GEN FTO Y EL PATRÓN DE CONSUMO DE ALIMENTOS Y
NUTRIENTES Y EL COMER EMOCIONAL Y SU ASOCIACIÓN
CON FENOTIPOS RELACIONADOS A OBESIDAD”**

AUTORA: LIC. LUCIANA OLMEDO.

**Directora: Dra. Magalí Pellon Maison.
Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata**

Año 2023.

La Plata. Buenos Aires. Argentina.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de tesis doctoral pudo desarrollarse y concluir gracias a la contribución de varias personas e instituciones, a quienes deseo agradecer. En primer lugar, agradezco a mi directora de tesis, la Dra. Magalí Pellon Maison, persona a quien admiro y quiero mucho, por compartir conmigo con paciencia, dedicación y cariño todos los conocimientos teóricos y prácticos necesarios para poder realizar esta investigación. Además, quiero agradecerle, por confiar en mí, guiarme en la toma de decisiones y apoyarme en cada una de éstas, por su notable calidad humana, por escucharme y estar presente tanto en los momentos lindos como en los no tan agradables, por brindarme su ayuda y apoyo incondicional y, fundamentalmente, por compartir conmigo este hermoso camino sin soltarme jamás la mano y por ser una gran compañera de trabajo y amiga y parte fundamental de mi familia platense por elección.

También merece un inmenso reconocimiento, la Universidad Nacional de La Plata, casa de estudio que me otorgó la beca de doctorado para poder realizar dicho posgrado y que, además, financió económicamente el proyecto de investigación en el que se enmarca la presente tesis. Adicionalmente, agradezco a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de la Plata por permitirme realizar no solo mis estudios de grado, sino también de doctorado en su institución en el marco de la educación pública y gratuita; y al Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata, perteneciente a esta Facultad, por brindarme el lugar y los medios necesarios para la ejecución de la investigación.

Agradezco profundamente, además, a la empresa de genómica médica de precisión "BIOCODICES" y, principalmente a sus integrantes de equipo Hernán Dopazo y Jeremías Zubrzycki, por su colaboración para la realización de los análisis de genotipificación y por permitirme ejecutarlos en su institución. Adicionalmente, quiero agradecer a mis colegas y compañeros de trabajo, a quienes considero excelentes personas y aprecio y admiro inmensamente, la Mg. Silvia Mónica García y el Lic. Fernando Luna, por su colaboración en la parte nutricional y por ser un gran sostén emocional y brindarme su apoyo en todo el proceso de realización de la tesis, y a la Dra. María Florencia Henning, una gran persona y compañera de trabajo, quien no solo me brindó su ayuda en varias ocasiones para la extracción, purificación y cuantificación de ADN sino también un enorme apoyo emocional. Agradezco también al Personal de Apoyo Técnico y Profesional del Instituto

de Investigaciones Bioquímicas, fundamentalmente a Marianela Santana, Leticia Aguirre y Guillermina Mangioni, por brindarme su asistencia cada vez que lo necesité.

Desde lo más profundo de mi corazón, agradezco a mi familia, a mis papás, a mi hermana y a mi novio, por confiar siempre en mí, apoyarme incondicionalmente en cada una de mis decisiones y estar en todo momento brindándome su amor y transmitiéndome tranquilidad, seguridad y optimismo, más allá de la distancia. Gracias a mis primos y a mis amigos, por los momentos compartidos, las charlas y por escucharme y aconsejarme cada vez que lo necesite; y a mis compañeras de laboratorio, por acompañarme durante estos años.

Por último, deseo agradecer a cada una de las personas que se tomaron un tiempo para colaborar como voluntarios de la investigación y permitir que la misma pueda ser ejecutada y concluida.

A todos ellos, quienes en mayor o menor medida posibilitaron mi aprendizaje durante este largo camino y contribuyeron para que finalmente llegue a la meta de concluir mi tesis de doctorado, muchas gracias.

DEDICATORIA

A mi familia de sangre y por elección, tanto a quienes se encuentran físicamente como a aquellos que ya no lo están, pero que siempre me acompañaron y guiaron a lo largo de este camino, motivándome a disfrutar de todo el trayecto y a atravesar de la mejor manera posible todos los obstáculos que se presentaron con el fin de llegar a la tan deseada meta.

“Que cada acción sea motivada por tus sueños y cada meta lograda sea considerada el final de lo que has planeado y el principio de otra nueva acción...”

Shoshan, 2013.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	7
RESUMEN	8
1. INTRODUCCIÓN	14
1.1. Obesidad.....	14
1.1.1. <i>Definición de obesidad y prevalencia a nivel mundial y en Argentina.</i>	14
1.1.2. <i>Composición corporal.</i>	15
1.1.3. <i>Etiología de la obesidad.</i>	18
1.1.4. <i>Mecanismos de regulación de la ingesta y del peso corporal.</i>	21
1.1.5. <i>Tratamiento nutricional convencional de la obesidad.</i>	23
1.1.6. <i>Enfoques emergentes para el tratamiento de la obesidad.</i>	25
1.2. Genética y Nutrigenética.....	28
1.2.1. <i>Conceptos básicos de genética.</i>	28
1.2.2. <i>Variabilidad genética individual y su estudio.</i>	31
1.2.3. <i>Nutrigenética: estudio de interacciones gen*dieta.</i>	33
1.2.4. <i>Componente genético en estudios nutrigenéticos: estudio de los polimorfismos de nucleótido único.</i>	35
1.2.5. <i>Componente nutricional en estudios nutrigenéticos: evaluación de la ingesta alimentaria.</i>	38
1.2.6. <i>Estudio de la interacción gen*dieta.</i>	40
1.3. Nutrigenética de la obesidad: polimorfismo rs9939609 (T/A) en el gen FTO.....	40
1.3.1. <i>Asociación del SNP rs9939609 con la obesidad.</i>	40
1.3.2. <i>Mecanismo de acción de las variantes genéticas en el gen FTO.</i>	41
1.3.3. <i>Asociación del SNP rs9939609 en FTO con el comer emocional.</i>	43
1.3.4. <i>Rol del genotipo rs9939609 en FTO en la ingesta alimentaria.</i>	45
1.3.5. <i>Interacciones gen*dieta para el polimorfismo rs9939609 en el gen FTO.</i>	46
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	48
2.1. Construcción de las hipótesis	48
2.2. Objetivo general.....	50

2.2.1.	<i>Objetivos específicos.</i>	50
3.	MATERIALES Y MÉTODOS	51
3.1.	<i>Diseño de un cuestionario de frecuencia alimentaria y elaboración de una tabla de composición química de alimentos asociada.</i>	51
3.2.	<i>Validación relativa del cuestionario de frecuencia alimentaria.</i>	54
3.2.1.	<i>Diseño y configuración del estudio.</i>	54
3.2.2.	<i>Muestreo y tamaño muestral.</i>	54
3.2.3.	<i>Variables.</i>	55
3.2.4.	<i>Análisis estadístico.</i>	56
3.3.	Rol del polimorfismo rs9939609 del gen FTO en la ingesta alimentaria y su interacción con variables nutricionales sobre fenotipos asociados a obesidad.	57
3.3.1.	<i>Diseño y configuración del estudio.</i>	57
3.3.2.	<i>Muestreo y tamaño muestral.</i>	57
3.3.3.	<i>Variables.</i>	59
3.3.4.	<i>Análisis estadístico.</i>	63
3.3.4.1.	Estudio de la frecuencia alélica y genotípica del SNP rs9939609 del gen FTO en la población en estudio y comparación de las variables sociodemográficas, antropométricas y de estilo de vida entre genotipos.	63
3.3.4.2.	Comparación de la ingesta de nutrientes, grupos de alimentos y de la adherencia a los patrones alimentarios entre genotipos.	64
3.3.4.3.	Estudio de la interacción gen*nutriente, gen*alimento y gen*patrones alimentarios	66
4.	RESULTADOS	68
4.1.	Validación relativa del cuestionario de frecuencia alimentaria.	68
4.1.1.	<i>Análisis descriptivo de la población en estudio.</i>	68
4.1.2.	<i>Validez relativa del cuestionario de frecuencia alimentaria.</i>	69
4.1.3.	<i>Reproductibilidad del cuestionario de frecuencia alimentaria.</i>	73
4.2.	Rol del polimorfismo rs9939609 del gen FTO en la ingesta alimentaria y su interacción con variables nutricionales sobre fenotipos asociados a obesidad.	75
4.2.1.	<i>Análisis descriptivo de la población en estudio.</i>	75
4.2.2.	<i>Variables sociodemográficas, antropométricas y de estilo de vida en función del genotipo en FTO.</i>	78

4.2.3. Rol del polimorfismo rs9939609 (T/A) del gen FTO en la ingesta de nutrientes, grupos de alimentos y en la adherencia a patrones alimentarios.	85
4.2.3.1. Rol del genotipo en FTO en la ingesta de nutrientes y grupos de alimentos.....	85
4.2.3.2. Rol del genotipo en FTO en la adherencia a patrones alimentarios.	89
4.2.4. Interacciones gen*dieta sobre fenotipos asociados a obesidad	96
4.2.4.1. Interacciones gen*nutriente.	96
4.2.4.2. Interacciones gen*grupos de alimentos.	124
4.2.4.3. Interacciones gen* patrones alimentarios.....	153
5. DISCUSIÓN	159
6. CONCLUSIONES	170
7. BIBLIOGRAFÍA	172
8. ANEXOS	194
8.1. Anexo I. CFA-UP.	194
8.2. Anexo II. Encuesta inicial de datos personales.	201

ABREVIATURAS

% E: porcentaje de la energía total

% MG: porcentaje de masa grasa

% MM: porcentaje de masa muscular

ACP: análisis de componentes principales

AGMI: ácidos grasos monoinsaturados

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados

AGS: ácidos grasos saturados

ANOVA: análisis de la varianza

BIA: bioimpedancia eléctrica

CCI: coeficiente de correlación intraclase

CFA: cuestionario de frecuencia alimentaria

DE: desviación estándar

DEXA: absorciometría dual de rayos X

FTO: gen asociado a masa grasa y obesidad (del inglés “fat mass and obesity-associated gene”)

GAPA: Guías Alimentarias para la Población Argentina

GV: grasa visceral

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

IMC: índice de masa corporal

KMO: Kaiser-Meyer-Olkin

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OR: razón de posibilidad (del inglés “odds ratio”)

R: coeficiente de correlación

r: coeficiente de correlación de Pearson

RA-3d: registro alimentario de tres días

RIQ: rango intercuartílico

SNP: polimorfismo de un solo nucleótido (del inglés “single nucleotide polymorphism”)

UP: productos alimenticios ultraprocesados

RESUMEN

Introducción: La nutrición personalizada es un enfoque emergente que utiliza la individualidad humana para la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles. La nutrigenética contribuye al desarrollo de la nutrición personalizada y se define como la ciencia que, mediante el hallazgo de interacciones gen*dieta, estudia cómo los nutrientes, alimentos o patrones alimentarios, modulan el riesgo o el beneficio conferido por variantes genéticas a desarrollar un determinado fenotipo o cómo responden los individuos a una determinada intervención en base a su genotipo. Las interacciones gen*dieta son fuertemente dependientes del acervo genético de las poblaciones y de sus hábitos alimentarios. Para su estudio se requiere de la evaluación del componente genético y de la ingesta alimentaria, siendo el cuestionario de frecuencia alimentaria el método de elección para este tipo de estudios, el cual debe ser validado para ser utilizado en la población objetivo. El polimorfismo de nucleótido único rs9939609 (T/A) que mapea en el primer intrón del gen FTO (del inglés “fat mass and obesity-associated gene”) se ha asociado de manera consistente con el desarrollo de obesidad en poblaciones de distintas ancestrías, aunque los mecanismos de esta asociación aún no se han esclarecido. Algunos hallazgos sugieren que el alelo de riesgo A se asocia con una menor saciedad y con una mayor ingesta de energía, proteínas y grasas totales, aunque estos resultados no se replican en todas las poblaciones estudiadas. Asimismo, se ha encontrado que la ingesta de grasas saturadas modula el efecto del polimorfismo sobre el índice de masa corporal, pero de nuevo, estas interacciones parecen depender de la población en estudio y de sus hábitos alimentarios, poniendo de manifiesto las complejas interrelaciones que existen entre la genética individual y los factores medioambientales.

Objetivos: El objetivo general de este trabajo de tesis doctoral fue estudiar el impacto del polimorfismo rs9939609 (T/A) sobre fenotipos asociados a obesidad en el contexto de los patrones alimentarios argentinos, impulsando el desarrollo de la nutrigenética en nuestro país. Para ello se plantearon como objetivos específicos, en primer lugar, diseñar y validar un cuestionario de frecuencia alimentaria capaz de estimar la ingesta de nutrientes y alimentos, incluyendo a los azúcares totales, azúcares libres y productos alimenticios ultraprocesados en la población objetivo, y comparar el estado nutricional y la ingesta alimentaria entre los portadores del alelo de riesgo A y los homocigotas TT. Asimismo, se

propuso identificar interacciones gen*dieta sobre variables antropométricas, tales como el índice de masa corporal, el porcentaje de masa grasa, el porcentaje de masa muscular y el nivel de grasa visceral.

Materiales y métodos: Se diseñó un cuestionario de frecuencia alimentaria denominado CFA-UP de 211 ítems, de los cuales 117 fueron productos alimenticios ultraprocesados. Asimismo, se construyó una tabla de composición química, recopilando información a partir de los rótulos nutricionales de los alimentos envasados. La validación relativa del cuestionario se realizó mediante un estudio transversal analítico en adultos sanos, comparando la ingesta de energía y nutrientes obtenida en el CFA-UP con la de un registro alimentario autoadministrado. La asociación y concordancia entre métodos se evaluó a nivel individual y grupal. La reproductibilidad se analizó comparando la ingesta al inicio del estudio y al cabo de tres meses. Luego de realizar la validación del CFA-UP, el estudio nutrigenético se llevó a cabo mediante un estudio transversal analítico del que participaron 173 voluntarios convocados entre febrero de 2019 y febrero de 2020 en la ciudad de La Plata y alrededores. Se recolectaron datos antropométricos y de ingesta alimentaria y se extrajo saliva para la obtención del genotipo mediante PCR en tiempo real utilizando la tecnología Taqman. Se estimaron las frecuencias alélicas y genotípicas para el polimorfismo rs9939609 (T/A) y mediante el test χ^2 se determinó si las mismas se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg. Asimismo, se comparó la frecuencia alélica de la población en estudio con las reportadas en el Proyecto 1000 Genomas para la población americana y europea. Para comparar las variables cuantitativas entre genotipos se emplearon las pruebas t-test y ANOVA unifactorial, mientras que la comparación de variables categóricas se realizó mediante el análisis de regresión logística. La comparación de la ingesta de energía total, nutrientes y grupos de alimentos estratificadas por genotipo se realizó mediante las pruebas de t-test y regresión lineal. La identificación y la caracterización de los principales patrones alimentarios de los portadores del alelo A y de los homocigotas TT, se realizó mediante el análisis de componentes principales. Por último, para la evaluación del efecto de las interacciones gen*dieta sobre el IMC, el porcentaje de masa grasa y de masa muscular y el nivel de grasa visceral, se utilizaron los análisis estadísticos ANOVA multifactorial con interacción y regresión lineal múltiple.

Resultados: En relación con la validación del CFA-UP se obtuvo que el coeficiente de correlación de Pearson fue bueno para la ingesta de energía total y de todos los

nutrientes, excepto para colesterol para el que fue aceptable. La clasificación cruzada en terciles de ingesta fue precisa y el coeficiente kappa ponderado fue bueno para energía total y aceptable para los nutrientes.

La frecuencia del alelo de riesgo A en la población estudiada fue de 0,27. Esta frecuencia fue igual a la reportada para poblaciones americanas en el Proyecto 1000 Genomas ($p=0,801$) y menor a la hallada en poblaciones europeas ($p < 0,001$). En relación con las variables antropométricas, se encontró que el alelo de riesgo A se asoció con un efecto deletéreo sobre la composición corporal, corroborando los hallazgos obtenidos en poblaciones de distintas ancestrías. Los portadores del alelo A tuvieron un índice de masa corporal más elevado en comparación con los homocigotas TT (TT: 25 kg/m² vs. AT+AA: 26,4 kg/m², $p=0,042$) y, además, un nivel de grasa visceral mayor (TT: 6,7 vs. AT+AA: 7,9, $p=0,032$). De igual modo, la razón de posibilidad de presentar obesidad fue mayor para los homocigotas AA en comparación con los TT (OR: 3,8, IC 95%: 1,1-12,9, $p=0,032$), así como también la razón de posibilidad de presentar masa grasa alta y masa muscular baja fue mayor en los homocigotas AA en comparación con los homocigotas TT (masa grasa alta: OR: 5,04, IC 95%: 1,23-34,55, $p=0,046$; masa muscular baja: OR: 4,7, IC 95%: 1,4-16,6, $p=0,014$). Asimismo, la razón de posibilidad de presentar grasa visceral alta fue mayor en los portadores A en comparación con los homocigotas TT (OR: 2,8, IC 95%: 1,1-7,1, $p=0,028$).

La contribución del polimorfismo en estudio a la variabilidad de la ingesta alimentaria se estudió mediante un abordaje tradicional, comparando la ingesta de nutrientes y grupos de alimentos entre portadores y no portadores del alelo de riesgo A y también utilizando el enfoque de los patrones alimentarios. De este modo, se encontró que los portadores del alelo de riesgo A consumieron más grasas totales (6,2 %, $p=0,002$) y ácidos grasos saturados (8,8 %, $p=0,008$) y menos carbohidratos (5,4 %, $p=0,017$) y azúcares totales (4,4 %, $p=0,016$), resultado compatible con una mayor ingesta de los grupos de alimentos “leche y yogur” (41 %, $p=0,024$) y “productos de panadería, pastelería y galletitas” (19 %, $p=0,049$) y una menor ingesta de “granos enteros y legumbres” ($p=0,016$) en comparación con los homocigotas TT. Uno de los hallazgos más novedosos de esta tesis, fue la diferencia prácticamente antagónica encontrada para los patrones alimentarios principales que surgieron para cada genotipo. El patrón alimentario principal que surgió para los portadores A fue un patrón de tipo “Occidental”, caracterizado por el consumo de “carnes procesadas”, “bebidas e infusiones azucaradas”, “platos populares”, “productos

de panadería, pastelería y galletitas”, y “bebidas alcohólicas”, el cual se correlacionó positivamente con la ingesta de ácidos grasos saturados y azúcares libres; mientras que el patrón principal que surgió para los no portadores fue un patrón de tipo “Prudente”, caracterizado por la ingesta de “vegetales no feculentos”, “granos enteros y legumbres”, “frutas” y “aceites vegetales”, el cual se correlacionó positivamente con el consumo de fibra, azúcares totales, carbohidratos y proteínas.

Otro hallazgo novedoso de este trabajo de tesis doctoral fue la identificación de interacciones gen*dieta para los azúcares libres, no reportadas previamente en la literatura. Los homocigotas para el alelo de riesgo A, mostraron una dependencia de todas las variables antropométricas analizadas con el consumo de azúcares libres. El consumo de mayores cantidades de azúcares libres se relacionó con un incremento del índice de masa corporal, porcentaje de masa grasa, nivel de grasa visceral y con un menor porcentaje de masa muscular, efecto que no se observó para los homocigotas TT ni para los heterocigotas AT, lo que explica el hallazgo de términos de interacción estadísticamente significativos. Los homocigotas AA con una alta ingesta de azúcares libres ($\geq 46,8$ g/d o $\geq 8,2$ % de la ingesta calórica total) mostraron un índice de masa corporal promedio en el rango de obesidad (30 kg/m^2).

Con relación a la ingesta de grasas, se observó que cada tipo tuvo un efecto diferencial en la determinación de las variables antropométricas. En el caso de la ingesta de ácidos grasos saturados, no se replicaron las interacciones previamente reportadas para el índice de masa corporal, pero sí se encontraron interacciones estadísticamente significativas para el porcentaje de masa grasa y el nivel de grasa visceral. Los homocigotas AA con una alta ingesta de ácidos grasos saturados ($\geq 32,1$ g/d), tuvieron un incremento del porcentaje de masa grasa del 41 % con relación a los homocigotas AA con baja ingesta de este nutriente y un incremento del nivel de grasa visceral del 95 %, efectos no observados para los no portadores. Por otra parte, para las grasas totales, los ácidos grasos monoinsaturados y los ácidos grasos poliinsaturados en el presente estudio se encontró que una mayor ingesta de estos se asoció con una disminución del porcentaje de masa grasa para los homocigotas AA. En el caso de los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados se observó, además, un aumento del porcentaje de masa muscular para los individuos con este genotipo. Con relación a la ingesta de proteínas, se encontró que cuando la ingesta de proteínas fue baja ($\leq 16,9$ % de la ingesta

calórica total), los homocigotas AA tuvieron un índice de masa corporal promedio mayor al de los no portadores y en el rango de obesidad.

Con respecto a las interacciones gen*grupos de alimentos, se encontraron algunos resultados curiosos. Pese a que la alta ingesta de grasas saturadas se asoció con un mayor porcentaje de masa grasa y grasa visceral para los homocigotas AA, el consumo de algunos grupos de alimentos ricos en este nutriente tuvo un efecto beneficioso sobre las variables antropométricas. La ingesta de “leche y yogur”, se asoció con un menor índice de masa corporal y nivel de grasa visceral para los homocigotas AA, y en el caso del grupo “carne y huevos” su ingesta se asoció inversamente con el porcentaje de masa grasa y el nivel de grasa visceral. Por el contrario, la ingesta del grupo “platos populares” se asoció con un aumento del porcentaje de masa grasa y nivel de grasa visceral para los homocigotas AA, mientras que el consumo de “productos de panadería, pastelería y galletitas” se asoció con un aumento de la grasa visceral. Adicionalmente, la ingesta de este último grupo de alimentos y de “UP ricos en azúcares” mostró una tendencia hacia un aumento del porcentaje de masa grasa para los homocigotas AA que estuvo al borde de la significancia estadística.

Discusión: El exhaustivo análisis de las interacciones gen*dieta, sugiere que las variables fenotípicas asociadas a obesidad son fuertemente dependientes de las variables nutricionales principalmente para los homocigotas AA. Para estos individuos, se identificó a los azúcares libres como los principales moduladores, así como también las grasas saturadas y la baja ingesta de proteínas. Sin embargo, parecería que los alimentos ricos en grasas saturadas tendrían diferentes efectos sobre la composición corporal de dichos individuos de acuerdo con su grado de procesamiento. En este sentido, alimentos con un bajo grado de procesamiento, ricos en grasas saturadas y proteínas, como carnes frescas y huevos, y leche y yogur, beneficiarían a los homocigotas AA; mientras que, UP, ricos en grasas saturadas y azúcares libres, como productos de panadería, pastelería y galletitas, se han asociado con un efecto deletéreo sobre los parámetros de composición corporal.

Conclusiones: A partir del estudio de validación de CFA-UP, se concluye que este es una herramienta adecuada para la evaluación de la ingesta habitual de energía y nutrientes en adultos. Adicionalmente, los resultados del estudio nutrigenético sugieren que los individuos presentan ingestas alimentarias específicas según el genotipo, modificándose los parámetros de composición corporal en función de interacciones gen*dieta. En este sentido, los homocigotas AA se beneficiarían con una mayor ingesta

de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, fibra alimentaria y proteínas, y de alimentos ricos en dichos nutrientes como “leche y yogur”, “carnes y huevos”, “aceites vegetales” y “frutas”; mientras que, un mayor consumo de carbohidratos refinados, azúcares libres y ácidos grasos saturados, y de alimentos ricos en dichas macromoléculas como “platos populares”, “productos de panadería, pastelería y galletitas”, “pan, granos refinados y vegetales feculentos” y “bebidas e infusiones azucaradas” tendrían un impacto negativo sobre su composición corporal. Estos resultados deberían ser corroborados mediante estudios de intervención.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Obesidad.

1.1.1. Definición de obesidad y prevalencia a nivel mundial y en Argentina.

La obesidad, considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la pandemia del siglo XXI, se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal, que puede ser perjudicial para la salud, ya que incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, los trastornos del aparato locomotor y algunos tipos de cáncer ¹. Un modo sencillo de determinar la condición de sobrepeso u obesidad es a través de la medición del índice de masa corporal (IMC), el cual se calcula como el peso del individuo (en kilogramos) dividido por el cuadrado de la estatura (en metros al cuadrado). Según la OMS y los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos un individuo presenta sobrepeso cuando su IMC es igual o mayor a 25 kg/m² mientras que tiene obesidad cuando el IMC es mayor o igual a 30 kg/m² (Tabla 1.1) ^{1,2}. Si bien este indicador no permite precisar el exceso de grasa corporal, es el primer paso, universalmente aceptado y de fácil evaluación, para determinar el estado nutricional ³.

Tabla 1.1. Estado nutricional de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC).

IMC (kg/m²)	Estado nutricional
Menor a 18,5	Bajo peso
Mayor o igual a 18,5 y menor a 25	Normopeso
Mayor o igual a 25 y menor a 30	Sobrepeso
Mayor o igual a 30	Obesidad

Fuente: Valores extraídos de la Organización Mundial de la Salud, 2021 y de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, 2013 ^{1,2}.

A nivel mundial, las cifras recolectadas por la OMS son alarmantes ¹; el organismo reportó que en 2016 más de 1.900 millones de adultos tenían sobrepeso, de los cuales más de 600 millones eran obesos. En una actualización publicada recientemente ⁴, se encontró

que, a nivel global, mientras que en 1980 sólo un 4,6% de los individuos presentaba obesidad, esta cifra aumentó a un 14% en 2019, visualizándose que la prevalencia de obesidad se triplicó entre dichos años. Nuestro país no escapa a lo que ocurre mundialmente, siendo en éste la prevalencia de obesidad mayor a la reportada a nivel global. Por un lado, la cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para enfermedades no transmisibles realizada en 2018, reportó que el 36,2% de la población tenía sobrepeso mientras que el 25,4% era obesa, lo que significó un aumento de la prevalencia de obesidad del 74% con respecto a 2005 ^{5,6}. Asimismo, a partir de datos de la segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud ⁷, realizada en el año 2019, se encontró que en la población adulta la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue del 34% y 33,9%, respectivamente.

1.1.2. Composición corporal.

El cuerpo humano se divide en cinco niveles organizativos, los cuales se combinan entre sí desde menores a mayores niveles de complejidad hasta la obtención del peso corporal total de un individuo ⁸. El primer nivel, denominado atómico, se encuentra conformado por elementos como oxígeno, carbono, hidrogeno y otros, los cuales se combinan entre sí para dar lugar a moléculas más complejas como agua, carbohidratos, proteínas, lípidos y minerales en un segundo nivel organizativo, denominado molecular. Éstos se integran en un nivel celular que da lugar posteriormente a la generación de los diversos tejidos del organismo, entre los que se encuentran el tejido adiposo, el musculo esquelético, el hueso y las vísceras, en un nivel denominado tisular. Al dividirse el tejido adiposo del resto de los tejidos, se obtienen los compartimentos denominados como “masa grasa” y “masa libre de grasa”. Por último, el nivel corporal total hace referencia al tamaño, forma y características externas y físicas del cuerpo humano, sugiriéndose para su evaluación la medición de diversos parámetros, dentro de los que se destacan el peso, la estatura, los perímetros y los pliegues cutáneos.

En el último nivel organizativo, el IMC, tal como se describió en el apartado anterior, juega un rol fundamental en la evaluación inicial antropométrica de un individuo para la determinación del estado nutricional. Sin embargo, al ser un parámetro de evaluación a nivel corporal, no permite la distinción entre las proporciones de los diferentes tejidos del organismo, y por lo tanto, para presentar una visión más compleja y precisa del estado

nutricional de un individuo, es necesario realizar una evaluación de la composición corporal como método complementario a la determinación del IMC⁹. Esto se debe a que, por ejemplo, un adulto puede presentar un IMC en el rango de normopeso, pero un porcentaje de masa grasa alto y un porcentaje de masa muscular bajo al mismo tiempo; mientras que, un atleta puede presentar un IMC en el rango de sobrepeso u obesidad, pero relacionado a un porcentaje de masa muscular aumentado y a un porcentaje de masa grasa normal o bajo.

La evaluación de la composición corporal contempla la determinación de diferentes parámetros de interés para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades relacionadas con la nutrición, dentro de los que se encuentran: el porcentaje de grasa corporal, el porcentaje de músculo esquelético y el nivel de grasa visceral. La grasa corporal, incluye a la grasa “esencial”, que se encuentra en las paredes celulares, entre las fibras musculares, en la médula ósea amarilla y en el sistema nervioso central y periférico; y a la grasa “de reserva”, que el organismo almacena para ser utilizada cuando sea necesaria para la obtención de energía¹⁰. El músculo esquelético, es el principal componente de la masa libre de grasa y de la masa magra, las cuales contemplan la suma de músculo, órganos y agua, incluyendo adicionalmente la primera de éstas al hueso¹¹. Las modificaciones metabólicas que se generan en los individuos con obesidad promueven la acumulación ectópica de lípidos. Dicha acumulación de lípidos a nivel intraabdominal y en los órganos que conforman al abdomen como, por ejemplo, el hígado, da lugar a un tipo de grasa denominada “visceral”, cuyo incremento de volumen se asocia con un mayor riesgo de comorbilidades como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, apnea del sueño, hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina e inflamación¹².

Existen diversos métodos indirectos para evaluar la composición corporal y actualmente la absorciometría dual de rayos X (DEXA) es el preferido como método de referencia en investigaciones de validación de otros instrumentos. Esto se debe a que utiliza un modelo de tres compartimentos, por lo que puede evaluar no solo la masa grasa y la masa muscular, sino también la masa mineral esquelética, por lo que se lo considera el más preciso y confiable¹³. Sin embargo, existen otros métodos alternativos a la DEXA para evaluar la composición corporal, dentro de los que se incluyen la medición de pliegues cutáneos, la bioimpedancia eléctrica (BIA), la pletismografía por desplazamiento de aire, la tomografía computada y la resonancia magnética¹⁴. Es por ello, que para la elección

óptima del método de evaluación de la composición corporal no solo debe tenerse en cuenta la precisión y confiabilidad del instrumento sino también otras variables como, su utilización para una evaluación individual o en una población, la accesibilidad, el costo, la facilidad de uso, y la seguridad de los individuos. En este sentido, mientras que la DEXA es un método óptimo que permite la cuantificación de la densidad mineral ósea para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis, se prefiere la utilización de otros instrumentos diferentes a la DEXA para la evaluación de la masa grasa y masa muscular en sarcopenia, caquexia u obesidad, como es el caso de la BIA, ya que para este fin es un método más económico, de más fácil utilización y brinda una mayor seguridad a los pacientes ¹³.

La BIA permite cuantificar la impedancia y estimar indirectamente la masa libre de grasa y la masa grasa, fundamentándose en la oposición de las células, los tejidos o líquidos corporales al paso de una corriente eléctrica. La masa libre de grasa contiene la mayoría de los fluidos y electrolitos corporales, siendo un buen conductor eléctrico (baja impedancia u oposición), mientras que la masa grasa actúa como un aislante (alta impedancia). El método de estimación se basa en la aplicación de una corriente eléctrica de una intensidad muy pequeña, por debajo de los umbrales de percepción en el tejido a medir, la cual produce una tensión eléctrica que es tan alta como mayor sea la impedancia que muestra el tejido evaluado al paso de dicha corriente. La impedancia eléctrica de un tejido biológico tiene dos componentes; resistencia y reactancia. La resistencia es la oposición al flujo de la corriente a través de las soluciones electrolíticas intra y extracelular; y la reactancia determina las propiedades dieléctricas o mal conductoras de los tejidos ^{15,16}.

Existen diversos dispositivos para la evaluación de la BIA, algunos de ellos más sofisticados que otros, los cuales varían también de acuerdo a: la frecuencia con la que utilizan corrientes eléctricas, pudiendo encontrarse instrumentos monofrecuencia o multifrecuencia; la proporción de medidas de masa grasa y masa libre de grasa de cuerpo completo o por segmentos corporales (extremidades y tronco); la estimación o no del contenido mineral óseo y de la grasa visceral; y al número de contactos y sensores que presentan ^{16,17}. Si bien los dispositivos multifrecuencia, de evaluación segmentaria y con mayor número de contactos y sensores, serían los más precisos y presentarían un menor margen de error en relación a los métodos de referencia ^{18,19}, los dispositivos monofrecuencia y de evaluación de cuerpo entero, que poseen 4 contactos (pies y manos)

y 8 sensores, como el instrumento Omron HBF-514C, serían válidos para la evaluación de la composición corporal en investigaciones que comprenden grandes grupos de individuos ^{14,20}. Actualmente, no existe un método de referencia para la medición de la masa muscular ²¹, y en este sentido, los dispositivos de BIA incorporan ecuaciones de predicción, por lo que cuando las mismas son desarrolladas para poblaciones específicas, el sistema con contacto mano-pie puede ser utilizado para evaluar con un mayor grado de precisión la masa muscular esquelética de todo el cuerpo con el sujeto en posición de pie ²². Sin embargo, existe un principal desafío para la BIA, que se basa en la disponibilidad de dichas ecuaciones específicas a nivel poblacional para la estimación de la masa muscular, ya que en general las mismas son incorporadas en los dispositivos y se mantienen ocultas por los fabricantes ²¹.

1.1.3. Etiología de la obesidad.

La obesidad poligénica o común es una enfermedad multifactorial, cuya expresión fenotípica, es decir, como rasgo observable en un individuo, está determinada por una compleja interacción entre diversas variantes genéticas, ubicadas en múltiples genes, y factores ambientales. Brevemente, la denominación “gen” hace referencia a la unidad física básica de la herencia que se encuentra compuesta de ADN, mientras que las “variantes genéticas” son aquellas modificaciones permanentes que se generan en la secuencia de ADN de un gen ^{23,24}. Es decir que, considerando que la obesidad sigue un patrón de heredabilidad similar al de cualquier otro fenotipo complejo ²⁵, no se va a expresar como tal hasta que no se hayan acumulado suficientes factores genéticos y/o ambientales como para sobrepasar la denominada “susceptibilidad umbral”. Cuando se supera este valor de susceptibilidad umbral, el fenotipo se vuelve aparente. Por un lado, existen individuos que exceden el valor de susceptibilidad umbral a pesar de tener una baja exposición a factores ambientales, y esto se debe a una gran contribución del factor genético al aumento del riesgo. Y, por otro lado, hay individuos que sobrepasan el valor de susceptibilidad umbral a pesar de tener una baja carga genética de riesgo, y esto se debe a una alta exposición a factores ambientales que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Entre los **factores ambientales**, la alimentación cumple un rol fundamental, aunque otros factores como el sedentarismo, el entorno intrauterino, el estatus socioeconómico, el estrés, la cronodisrupción, las alteraciones endócrinas, y la microbiota intestinal contribuyen de forma significativa ²⁶.

Los “patrones alimentarios” se definen como las cantidades, proporciones, variedad y combinación de diferentes alimentos y bebidas en las dietas y las frecuencias con las cuales se consumen habitualmente ²⁷. Al igual que en el resto del mundo, el patrón alimentario argentino se ha modificado en las últimas décadas, observándose una disminución del consumo de frutas y vegetales, harina de trigo, legumbres, carne vacuna y leche y un aumento del consumo de productos alimenticios ultraprocesados (UP) tales como masas comerciales, carnes procesadas, gaseosas, jugos y comidas listas para consumo ²⁸. Los UP se definen como aquellos que se obtienen por el agregado de ingredientes culinarios y de otras sustancias, como el jarabe de maíz de alta fructosa, los aceites hidrogenados, los emulsificantes o los edulcorantes no calóricos a alimentos como granos, legumbres, vegetales, frutas y carnes ²⁹. A partir de los resultados de la segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud se encontró que solo un tercio de la población consume frutas y verduras al menos una vez al día, solo el 40 por ciento consume lácteos recomendados diariamente y la mitad consume carnes al menos una vez al día. En cambio, el consumo de UP es muy elevado: el 37 por ciento consume bebidas azucaradas diariamente, el 17 por ciento consume productos de pastelería y galletitas dulces diariamente y el 36 por ciento y 15 por ciento consume productos de copetín y golosinas al menos dos veces por semana. A su vez, se observó un patrón menos saludable en los grupos de menor nivel socioeconómico ⁷.

Si bien los patrones alimentarios son dependientes de cada población ³⁰⁻³³, en un estudio de revisión con metaanálisis ³⁴ se halló que, la mayoría de las investigaciones realizadas sobre éstos a nivel mundial comparten la obtención de dos tipos de patrones principales con similares características de ingesta alimentaria, aunque en ocasiones son denominados de diferente forma por sus autores. Por un lado, se encuentra el patrón de alimentación saludable o “Prudente”, que presenta cargas factoriales positivas en grupos de alimentos como frutas, vegetales, carnes blancas, lácteos reducidos en grasas, y granos enteros; y, por otro lado, el patrón de alimentación poco saludable u “Occidental”, el cual tiende a presentar cargas factoriales positivas en grupos de alimentos como carnes rojas, carnes procesadas, granos refinados, vegetales feculentos, dulces y lácteos enteros. Sin embargo, a pesar de coexistir ambos como principales patrones alimentarios en la mayoría de las poblaciones alrededor del mundo, en este mismo estudio se encontró que el riesgo de sobrepeso u obesidad varía de acuerdo con el nivel de adherencia a cada uno de éstos. En este sentido, cuando aumenta adherencia al patrón “Prudente”, el riesgo

de sobrepeso u obesidad disminuye (OR=0,64; IC 95%: 0,52-0,78; p <0,0001), mientras que cuando se pasa de una baja a una alta adherencia al patrón “Occidental” el riesgo de sobrepeso u obesidad es 1,65 veces mayor (OR=1,65; IC 95%: 1,45-1,87; p <0,0001). En Argentina, hasta el momento, se han realizado pocos estudios sobre patrones alimentarios. Mientras que en una investigación realizada en dos ciudades, se halló al patrón “Tradicional” como principal de este medio, siendo este rico en granos refinados, carnes rojas, lácteos enteros, aceites vegetales y mate ³⁵; en otro estudio publicado recientemente, se encontró como principal patrón alimentario emergente en la población argentina al denominado por los autores como “Occidental”, el cual se caracterizó por ser rico en grasas animales, pizza y empanadas, productos de panadería, carnes procesadas, bebidas azucaradas, y dulces y golosinas ³⁶.

Las tendencias de cambio en la alimentación y actividad física de una población que resultan en modificaciones de la composición corporal son características de lo que se denomina “transición nutricional”, la cual se da paralelamente a otros cambios de índole demográfico, socioeconómico y epidemiológico, pudiendo presentarse en un mismo país diferentes etapas de transición nutricional, siendo este el caso de Argentina ^{37,38}. Los cambios en el patrón alimentario conducen a una modificación en el consumo de nutrientes críticos, tales como las grasas saturadas, las grasas trans, el sodio, el colesterol y los azúcares libres, existiendo evidencia científica creciente que sugiere que el consumo de UP y de azúcares libres se asocia con el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles ^{39,40}. Los “nutrientes” se definen como aquellas sustancias que integran el organismo y los alimentos, cuya reducción o aumento por sobre los límites establecidos puede dar lugar a enfermedades por carencia o exceso, respectivamente ⁴¹, mientras que el término “azúcares libres” hace referencia a aquellos monosacáridos y disacáridos que son añadidos a los alimentos por el fabricante, el cocinero o el consumidor, y a los cuales se adicionan los azúcares naturalmente presentes en la miel, los jarabes y los jugos de frutas ⁴².

En nuestro país, existen datos que permiten reafirmar la presencia de una relación entre la modificación del consumo de nutrientes, generada por el cambio de patrón alimentario, y el desarrollo de enfermedades no transmisibles como la obesidad. En este sentido, tanto el segundo perfil nutricional identificado en el país por Tumas y col., denominado “doble carga de malnutrición” como la cuarta etapa de transición nutricional denominada por Popkin como “enfermedades degenerativas”, se caracterizaron por una alta prevalencia

de obesidad tanto en adultos como en niños, identificándose además en la última de éstas un aumento en la ingesta de alimentos ricos en grasas, colesterol y azúcares, y una disminución del consumo de ácidos grasos poliinsaturados y fibra ^{37,38,43}. Asimismo, un estudio realizado en nuestro país en la población adulta de ambos sexos residente en la ciudad de Córdoba demostró que los factores de riesgo asociados al desarrollo de obesidad fueron la alta ingesta de sodio, vegetales feculentos y snacks ⁴⁴. Interesantemente, los mismos investigadores demostraron que en esta población el patrón alimentario denominado “Occidental” (rico en carnes, huevos, carnes procesadas y alcohol) se asoció positivamente con obesidad ⁴⁵.

En relación con los **factores genéticos asociados a obesidad poligénica**, hasta el momento se han encontrado más de 300 variantes genéticas, las cuales repercuten sobre diferentes vías biológicas como, por ejemplo, el sistema nervioso central, las vías sensoriales y de digestión de los alimentos, la diferenciación de adipocitos, la señalización de la insulina, el metabolismo lipídico, la biología muscular y hepática, y los procesos inflamatorios ^{25,46}. Por lo tanto, debido al creciente descubrimiento de nuevas variantes genéticas asociadas a la obesidad común, existe cierta expectativa con relación a que dicha información pueda ser pronto utilizada para conocer la susceptibilidad genética de un individuo a desarrollar dicha enfermedad y tener la posibilidad de intervenir anticipadamente. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que para predecir el riesgo de una persona a expresar el fenotipo en cuestión, no sólo deberían incluirse en dicho análisis factores genéticos, sino también factores no genéticos, los cuales como se ha mencionado, son de gran relevancia ²⁵.

1.1.4. Mecanismos de regulación de la ingesta y del peso corporal.

El control de la ingesta alimentaria y la regulación del peso corporal se encuentran determinados por mecanismos complejos e interactivos homeostáticos y hedónicos, los cuales se encuentran atravesados por las condiciones ambientales en las que vive el individuo ^{47,48}. Dentro de las estructuras cerebrales involucradas se encuentran: el hipotálamo, que se encarga de la regulación homeostática del apetito; y otras estructuras cerebrales, como la ínsula, la corteza orbitofrontal, el núcleo accumbens, la amígdala y las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, las cuales se encargan del control de los mecanismos hedónicos de la ingesta y de la conducta alimentaria ⁴⁹.

En cuanto a los mecanismos homeostáticos, las estructuras hipotalámicas que los regulan reciben e integran múltiples señales orexígenas o anorexígenas, las cuales pueden ser centrales o periféricas^{49,50}. Las señales orexígenas o de hambre activan vías anabólicas, que se encargan del mantenimiento o la ganancia de peso corporal por medio de la estimulación de la ingesta de alimentos; mientras que, las señales anorexígenas activan vías catabólicas, las cuales se encargan del mantenimiento o de la pérdida de peso por medio de mecanismos que aumentan el gasto energético y disminuyen la ingesta de alimentos. Las señales centrales y periféricas reflejan el estado de la absorción de nutrientes y reserva energética, encontrándose entre las señales periféricas, dos que son fundamentales y se basan en la secreción de las hormonas leptina y grelina. La leptina es una hormona anorexígena que se sintetiza en el tejido adiposo, y su concentración en este tejido y en el plasma es directamente proporcional a la masa de tejido adiposo y a su contenido en triglicéridos, por lo que esta hormona aumenta con la ganancia de peso y disminuye con la pérdida de peso. La leptina tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y activar a los receptores de leptina en el núcleo arcuato, promoviendo la expresión de péptidos derivados de la proopiomelanocortina y de la transcriptasa relacionada con la cocaína-anfetamina, activando de esta forma a los receptores de melanocortina, provocando así la activación de las vías catabólicas. A diferencia, la grelina, es una hormona orexígena, que se sintetiza en el estómago y duodeno, y tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, estimulando de forma directa al rombencéfalo y la expresión de péptidos derivados de la proteína Agouti y del neuropéptido Y, dando lugar a la activación de las vías anabólicas^{49,50}.

Sin embargo, como se mencionó anteriormente, en la regulación de la ingesta alimentaria también intervienen mecanismos hedónicos que interactúan con los homeostáticos en condiciones ambientales determinadas, por lo que diversos estímulos externos pueden modificar la actitud que se presenta sobre la ingesta de alimentos⁴⁹. En este sentido, la corteza orbitofrontal y cingular anterior se encargan de la toma de decisiones y de impulsar la actuación en respuesta a las sensaciones de hambre, saciedad y estímulos sensoriales. A su vez, tanto el sistema de recompensa cerebral como otros circuitos neuronales como los opioides tienen un rol clave en los mecanismos hedónicos de regulación de la ingesta, ya que motivan a las personas por placer y por el recuerdo de dichas acciones, debido a que al activarse dan lugar a la producción del neurotransmisor dopamina. Es por ello que, si únicamente se encuentran disponibles alimentos

desconocidos, que no nos agradan y no nos remiten a momentos previos de placer, es posible que se produzca una reducción de la ingesta de alimentos por debajo de las necesidades homeostáticas, las cuales, si se mantienen en el tiempo, pueden resultar en un bajo peso. De forma inversa, como sucede actualmente, al encontrarse disponibles en todo momento, en un medio sedentario, alimentos palatables ricos en azúcares, grasas y sodio que son asociados por las personas con momentos de placer previos (alimentos consumidos frente a distintas emociones de felicidad, estrés, enojo, tristeza, aburrimiento, etc.), esto puede dar lugar a un aumento de la ingesta alimentaria por encima de las necesidades homeostáticas, las cuales si se mantienen a largo plazo, pueden favorecer al exceso de peso ^{47,51}.

Por lo tanto, de acuerdo con lo anteriormente descrito, cualquier interferencia en los mecanismos regulatorios homeostáticos y hedónicos, puede dar lugar a un aumento o disminución del consumo de alimentos o a una reducción o incremento del gasto energético y a la consecuente modificación del peso corporal. Cabe destacar que, sumado a la gran complejidad descrita anteriormente, diversos genes asociados al desarrollo de obesidad se expresan en las áreas cerebrales involucradas nombradas ⁴⁶, por lo que la presencia de variantes genéticas en los mismos no solo pueden modificar los mecanismos homeostáticos energéticos, sino también los mecanismos hedónicos que regulan la ingesta de alimentos.

1.1.5. Tratamiento nutricional convencional de la obesidad.

Las guías de práctica clínica nacionales e internacionales recomiendan abordar el tratamiento de la obesidad desde un enfoque multidisciplinario, el cual permite adecuar los tratamientos en base a diferentes variables como aquellas sociodemográficas, conductuales, psicoculturales y fenotípicas ^{52,53}.

Uno de los objetivos del tratamiento nutricional en aquellos individuos con obesidad se basa en el descenso de peso asociado a una modificación de hábitos alimentarios a largo plazo ^{52,54}. Según las recomendaciones generadas a nivel nacional e internacional, las intervenciones para el descenso de peso deberían seguir planes de alimentación hipocalóricos, que se acompañen de la realización de ejercicio físico de forma regular ^{52,53,55-58}, sin embargo, existe una gran controversia en cuanto a los efectos de la distribución de macronutrientes en dichas intervenciones. Los macronutrientes

contemplan a los carbohidratos, proteínas y lípidos, nutrientes cuyas necesidades se encuentran en el orden de gramos diarios ⁴¹.

Por un lado, las dietas caracterizadas por una baja ingesta de carbohidratos y un alto consumo de grasas, como la “dieta baja en carbohidratos, alta en grasas, no cetogénica” (15-20 % carbohidratos y 60-65 % grasas, de la energía total diaria) o la “dieta cetogénica” (menos del 5 % carbohidratos y 75-80 % grasas, del total de calorías diarias), son utilizadas como estrategia para tratar el exceso de peso, y fundamentan su potencial beneficio en contrapartida a los postulados del modelo de obesidad de carbohidratos-insulina ⁵⁹. Brevemente, el modelo de carbohidratos-insulina considera que la ingesta excesiva de carbohidratos es la causa primaria de esta patología, debido a que el consumo en exceso de este macronutriente provocaría un aumento de la secreción de insulina, lo cual conllevaría a una acumulación energética en forma de grasas en el tejido adiposo, y a una reducción de la energía circulante, provocando así en última instancia un incremento de la ingesta y una disminución en el gasto energético, y consecuentemente aumento del peso corporal y obesidad.

Por otro lado, estudios recientes demostraron que una alimentación basada en plantas, caracterizada por un alto consumo de carbohidratos complejos (75-90% de la energía total diaria) y fibra (\approx 30% de las calorías totales diarias), y un bajo consumo de grasas (\approx 10% de la energía total diaria), da lugar a una pérdida de peso similar a la obtenida cuando sujetos con sobrepeso u obesidad siguen una dieta cetogénica, incluso con una mayor conservación de la masa libre de grasa y una mayor pérdida de tejido adiposo en aquellos sujetos que siguieron la alimentación basada en plantas ^{60,61}. Adicionalmente, se ha comprobado que no existen diferencias en la pérdida de peso a corto y largo plazo cuando adultos con sobrepeso y obesos son sometidos a una dieta baja en carbohidratos o a una dieta para reducción de peso balanceada según las recomendaciones de distribución de macronutrientes de la OMS (55 % carbohidratos y 30 % grasas, de la energía total diaria) ⁶².

En cuanto a la ingesta de proteínas, los hallazgos de diversos estudios realizados hasta el momento sugieren que, las dietas ricas en proteínas (1,2-1,6 g/kg/d) podrían dar lugar a beneficios para el descenso y mantenimiento de peso a corto plazo, aunque aún resulta limitada la información en relación con los efectos a largo plazo. Dichos beneficios se corresponderían con un aumento de los niveles de las hormonas anorexígenas y una reducción de las orexígenas lo que, en asociación con un aumento de la termogénesis

inducida por la dieta, daría lugar a una mayor saciedad y a una menor ingesta de alimentos⁶³⁻⁶⁵. Sin embargo, asociado a este aparente beneficio, debería considerarse el efecto diferencial sobre otros parámetros de salud que podrían ejercer el consumo de proteínas de origen vegetal en comparación con el de proteínas animales, siendo favorable para la ingesta de las primeras⁶⁶.

Por lo tanto, considerando que, por medio de distintas distribuciones de macronutrientes en intervenciones nutricionales para la pérdida de peso, se logran obtener similares resultados, es fundamental que las mismas se adapten según las preferencias de los pacientes, ya que se ha demostrado que una estrategia clave para mejorar la adherencia a la dieta para el tratamiento de la obesidad a largo plazo, es considerar los hábitos alimentarios de los individuos^{52,67,68}. Por lo que, en este sentido, debe tenerse en cuenta que tanto las preferencias alimentarias como el efecto que ejercen los cambios en los hábitos alimentarios o en el estilo de vida difieren de forma significativa entre los individuos, y esto en parte se atribuye a la variación genética individual.

En algunas ocasiones, los cambios hacia estilos de vida más saludables no son suficientes para alcanzar las metas de descenso de peso en individuos con obesidad, por lo que, sumado a esta, existen otras alternativas para el tratamiento de la obesidad. Entre ellas, se encuentran las cirugías y la farmacoterapia⁶⁹⁻⁷¹, las cuales son competencia del profesional médico, quien debe encontrarse capacitado para decidir el tipo de cirugía o el fármaco que se adecúa a las características y necesidades de cada paciente en particular.

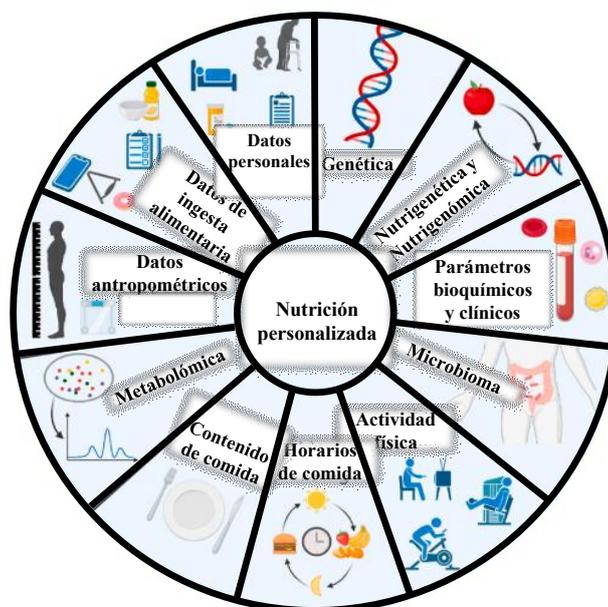
1.1.6. Enfoques emergentes para el tratamiento de la obesidad.

A diferencia de la nutrición basada en recomendaciones poblacionales, la nutrición personalizada se centra en el reconocimiento de que las personas son metabólicas, fisiológicas y genéticamente diferentes, y que cada una se desarrolla en un entorno ambiental y cultural distinto. Recientemente, el Colegio Americano de Nutrición, ha propuesto una definición consenso del término nutrición personalizada, entendiéndola como “una disciplina que aprovecha la individualidad humana para impulsar estrategias de nutrición para la prevención y tratamiento de enfermedades y para optimizar la salud”⁷².

En un modelo de nutrición personalizada, se recopilan los datos individuales del paciente y mediante la utilización de la inteligencia artificial se procesa la información y se predice cual será la mejor intervención nutricional para la prevención o tratamiento de

determinadas enfermedades. Los datos individuales recogidos pueden ser diferentes según el fenotipo sobre el que se quiere intervenir, pero suelen incluir datos genéticos del paciente, de su microbioma, perfil metabólico, nivel de actividad física, nivel socioeconómico, características fenotípicas y datos de ingesta alimentaria (Figura 1.1) ⁷³. Aunque existe evidencia científica sobre el éxito de esta estrategia ⁷⁴, la nutrición personalizada se considera aún una ciencia emergente porque todavía no se dispone de métodos de procesamiento de datos que permitan integrar estas variables para generar modelos matemáticos apropiados, lo que se conoce como el enfoque de la biología de sistemas. Sin embargo, es una disciplina con gran proyección para contribuir en el tratamiento y prevención de enfermedades complejas, entre ellas la obesidad.

Figura 1.1. Factores contemplados en el enfoque de nutrición personalizada.



Fuente: Extraído y traducido de Kirk et al., 2021 ⁷³.

La **nutrigenética** contribuye al desarrollo de la nutrición personalizada, ya que permite describir cómo los nutrientes, alimentos o patrones alimentarios, modulan el riesgo o el beneficio conferido por variantes genéticas a desarrollar un determinado fenotipo o cómo responden los individuos a una determinada intervención en base a su genotipo ⁷⁵. A estas relaciones se las denomina **interacciones gen*nutriente o interacciones gen*dieta** y las mismas son fuertemente dependientes del acervo genético de las poblaciones y de sus hábitos alimentarios; sin embargo, por cuestiones de experticia, infraestructura y financiamiento, los estudios nutrigenéticos son escasos en países de medianos y bajos

ingresos, limitando el traslado de los adelantos en la materia hacia estas poblaciones más desfavorecidas.

Si bien se conoce que un enfoque integral es fundamental para abordar las enfermedades crónicas complejas relacionadas con la nutrición como la obesidad, actualmente la nutrición personalizada se encuentra prácticamente ausente en el sistema de atención médica. Es por ello, que para que la nutrición personalizada pueda ser trasladada a la clínica se requiere de más estudios y del desarrollo de la bioinformática. Es así, que para la aplicación del modelo de nutrición personalizada son necesarios tres elementos clave: la ciencia y los datos, que se basa en la combinación de los conocimientos obtenidos de estudios observacionales o de ensayos clínicos con los obtenidos por medio de las tecnologías ómicas (genómica, epigenómica, transcriptómica, metabolómica, proteómica, microbiómica, etc.) para mejorar la comprensión del impacto de las intervenciones nutricionales en individuos y grupos poblacionales; la adecuada educación y capacitación en nutrición personalizada a profesionales de la salud para su aplicación eficaz tanto en atención primaria como especializada y; la orientación y terapéutica con el fin de mejorar el asesoramiento nutricional teniendo en cuenta los datos objetivos y subjetivos de mayor importancia relevados a nivel individual que permiten en dicha persona comprender mejor el fenotipo y adaptar en mayor medida sus necesidades individuales ⁷².

Por lo tanto, si bien se requiere de una mayor investigación para que la nutrición personalizada pase a ser una pieza fundamental en el sistema de atención médica primaria y especializada, a medida que se avance en la comprensión del impacto que ejerce cada uno de los factores individuales en la salud, los profesionales de la salud podrán generar intervenciones nutricionales con un mayor grado de adaptación individual de acuerdo a las necesidades particulares de cada individuo y de esta forma instalar gradualmente un modelo que promete ser de utilidad para detener el avance de las enfermedades complejas, cuestión que el enfoque de recomendaciones poblacionales no ha podido resolver.

1.2. Genética y Nutrigenética.

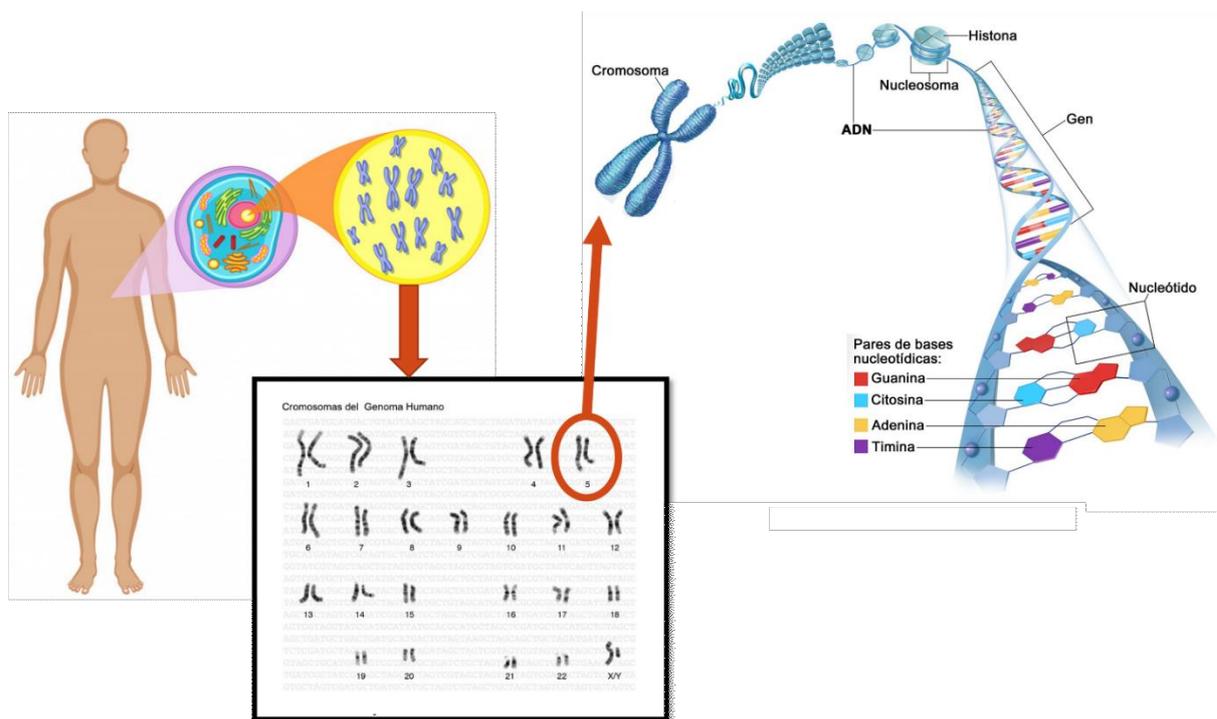
1.2.1. Conceptos básicos de genética.

El primer borrador del Proyecto Genoma Humano se publicó en el año 2001, mientras que la secuencia completa del genoma humano se completó y publicó en el año 2003 ⁷⁶. Aunque los avances tecnológicos han reducido en gran medida el costo de la secuenciación de un genoma humano, el cual continúa descendiendo; el costo asociado con el desarrollo de la bioinformática, las herramientas computacionales, los equipos y el análisis e interpretación de los datos, que se utilizan para traducir la secuenciación del genoma completo y para manejar grandes cantidades de datos biológicos y médicos e identificar resultados clínicamente significativos, es muy elevado y se encuentra en continuo aumento ⁷⁷.

El cuerpo humano contiene trillones de células, y cada una de ellas se encuentra constituida por información genética. El genoma refiere a toda la información genética que se ubica en una célula, y en los seres humanos, consiste en 23 pares de cromosomas, que se localizan en el núcleo celular. Cada cromosoma está constituido por una doble hélice de desoxirribonucleótidos unidos mediante enlaces fosfodiéster y la información genética se encuentra codificada en la secuencia de bases nitrogenadas que conforman estos monómeros (Figura 1.2).

Los genes son secuencias que codifican para la síntesis de un producto biológicamente activo, ya sea una proteína o moléculas de ARN con diversas funciones tanto catalíticas como de regulación de la expresión génica y solo una parte de la molécula de ADN que conforma a cada cromosoma corresponde a regiones codificantes. Los seres humanos tienen aproximadamente 25.000 genes organizados en los 23 pares de cromosomas: 22 pares autosómicos, y un par de cromosomas sexuales, X e Y. Cada progenitor contribuye con un cromosoma para cada uno de los 22 pares autosómicos y con uno para el par sexual; de esta forma la descendencia obtiene la mitad de sus cromosomas de su madre y la mitad de su padre.

Figura 1.2. Estructura del cromosoma humano.



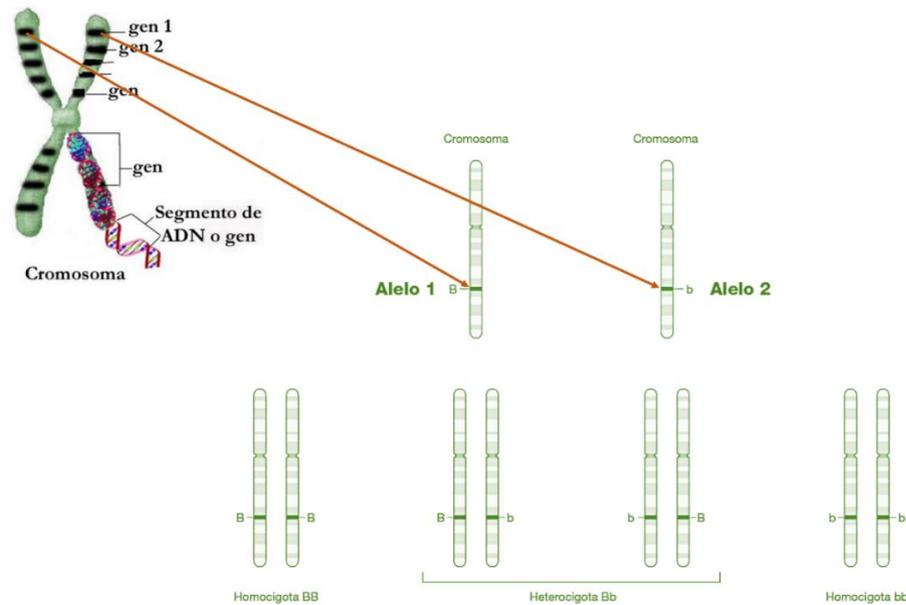
Fuente: Adaptado del Instituto Nacional de Cáncer, 2015 y del Instituto Nacional de Investigaciones del Genoma Humano, 2022 ^{78,79}

Cada una de las variantes de un gen o de regiones no codificantes, se denomina alelo (Figura 1.3). Por lo tanto, al aportar cada progenitor un cromosoma a cada par autosómico, un alelo de cada gen se heredará de la madre y el otro del padre. Los alelos se encuentran en la misma posición dentro de los cromosomas homólogos. Si los dos alelos son iguales, el individuo se considera homocigota para ese locus; mientras que, si los dos alelos son distintos, el individuo es considerado heterocigota, denominándose como “genotipo” a cada tipo de variante posible: homocigota salvaje, homocigota minoritario o heterocigota. La denominación locus hace referencia a la región física de ubicación de un gen o polimorfismo en el genoma.

El dogma central de la biología molecular describe el flujo de información genética desde el ADN al ARN, y desde el ARN hasta las proteínas. El primer paso es la transcripción, proceso que se genera en el núcleo celular y por medio del cual se produce una copia de ARN a partir de la secuencia de ADN de un gen. Esta copia es llamada ARN mensajero, el cual sale del núcleo celular e ingresa en el citoplasma, llevando el mensaje del ADN. Una vez en el citoplasma, el ARN mensajero interactúa con los ribosomas, que leen la secuencia del ARN mensajero en grupos de tres bases y la traducen a una secuencia de

aminoácidos. Cada secuencia de tres bases, llamada codón, generalmente codifica para un aminoácido en particular, los cuales se van a unir entre sí para formar proteínas en un proceso de expresión génica.

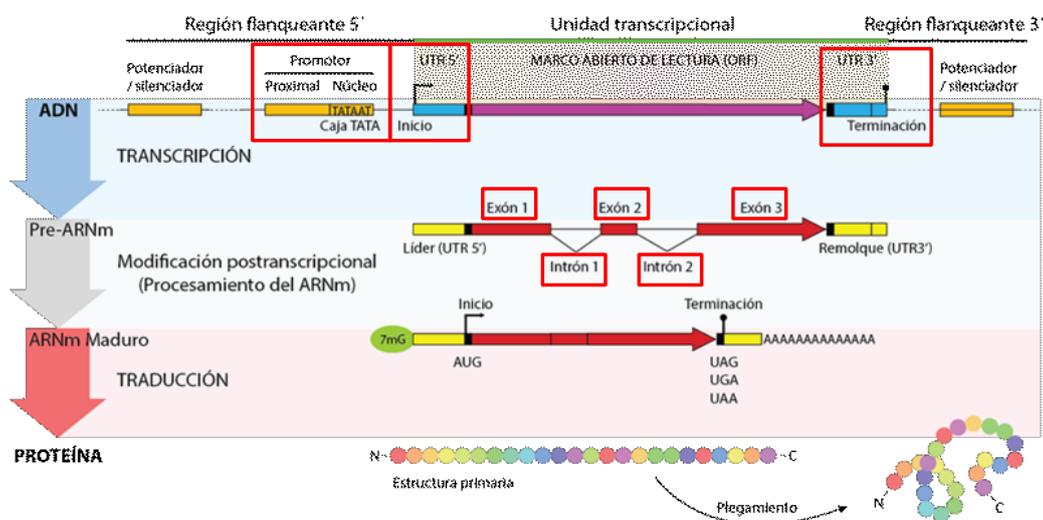
Figura 1.3. Representación gráfica de un alelo.



Fuente: Adaptado del Instituto Nacional de Investigaciones del Genoma Humano, 2022 ⁸⁰

Los genes contienen regiones llamadas intrones y exones. Por un lado, los intrones se encuentran entre los exones y son secuencias no codificantes, es decir que no codifican para ningún aminoácido. A diferencia, los exones son aquellas porciones de gen que contienen la información y se traducen para producir a las proteínas. A su vez, en los genes existen regiones no codificantes al principio y final de cada uno de ellos, llamadas regiones no traducidas 5' y 3', respectivamente. La región inicial contiene el llamado promotor del gen y la zona final se caracteriza por ser un lugar muy activo para la regulación por microARNs, que son pequeñas moléculas de ARN no codificantes que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional ⁸¹⁻⁸³ (Figura 1.4).

Figura 1.4. Dogma central de la biología molecular y estructura de un gen.



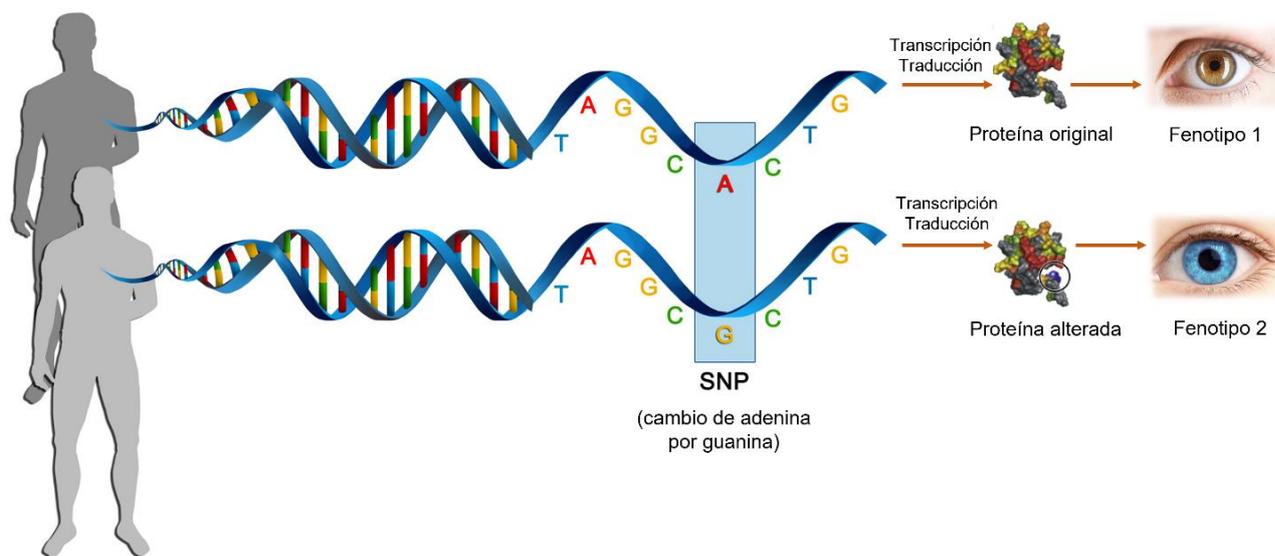
Fuente: Adaptado de Checa Rojas, 2017 ⁸⁴.

1.2.2. Variabilidad genética individual y su estudio.

De los 3 mil millones de pares de bases de ADN que constituyen el genoma humano, el 99,9% de las secuencias de ADN son idénticas. A pesar de ello, esas diferencias que se generan en el 0,1% de las secuencias de ADN entre los diferentes individuos, tienen una gran significancia biológica ya que determinan las diferencias fenotípicas entre las personas. Por lo tanto, todos los individuos comparten la mayoría de los genes y sus funciones, pero cada uno es único y diferente, por estas mínimas variaciones genéticas que se generan y expresan entre personas.

Existen diversos tipos de variaciones genéticas, pero la más común es la que se conoce como polimorfismo de un solo nucleótido o SNP por sus siglas en inglés "Single Nucleotide Polymorphism", que hace referencia a la variación que afecta a un solo nucleótido en la secuencia de ADN y se da al menos en un 1% de los individuos de una población ⁸⁵. Dichos SNPs permiten en parte explicar las diferencias fenotípicas entre los seres humanos como, por ejemplo, el color de ojos y pelo, y además varios de éstos contribuyen en el desarrollo de enfermedades complejas como la obesidad (Figura 1.5).

Figura 1.5. Polimorfismos de nucleótido único y sus consecuentes diferencias fenotípicas.



Fuente: Adaptado de Genera ⁸⁶.

Los SNPs pueden encontrarse tanto en regiones codificantes como no codificantes ⁸⁷. Cuando los polimorfismos se encuentran en los exones pueden producir un cambio de aminoácido o no, ya que algunas veces, aunque se produzca un cambio de base, el codón que se genera sigue codificando el mismo aminoácido y, por lo tanto, la proteína que se produce es la misma. Esto se debe a que el código genético es “degenerado” y, por este motivo, un aminoácido puede ser codificado por más de un codón. A diferencia, si el codón que se genera como consecuencia del polimorfismo codifica para otro aminoácido distinto que el original, la proteína que se produce es distinta y, por este motivo, es más probable que también se altere su función con respecto a la original sin variación.

A pesar de que la atención inicial se centró en la búsqueda de variantes genéticas ubicadas en regiones codificantes, en la actualidad se está observando que la mayoría de las variantes implicadas en la susceptibilidad a desarrollar enfermedades complejas parecen estar ubicadas en regiones no codificantes, por lo que el enfoque se encuentra centrado en la investigación de la relevancia funcional de estas variaciones genéticas ubicadas en regiones no codificantes del genoma. Algunos de estos polimorfismos actúan superponiéndose a regiones reguladoras conocidas, como regiones no traducidas UTR, promotores, potenciadores o sitios de enlace de factores de transcripción; y otras variantes afectan a los patrones de empalme de las transcripciones, produciendo cambios en los niveles de expresión de las proteínas o de sus funciones. Por lo tanto, estas variaciones en regiones no codificantes podrían estar implicadas en el desarrollo de

enfermedades complejas y, debido a que su relevancia funcional se está investigando actualmente en profundidad, para muchos polimorfismos aún no se conoce el mecanismo específico por el que actúan.

1.2.3. Nutrigenética: estudio de interacciones gen*dieta.

La Nutrigenética es la ciencia que, mediante el hallazgo de interacciones gen*dieta, estudia la respuesta diferencial a la dieta en función del genotipo del individuo ⁸⁸. Es por ello que, su objetivo es formular mediante estos hallazgos, recomendaciones nutricionales específicas sobre nutrientes, alimentos, compuestos bioactivos o patrones alimentarios de acuerdo al riesgo o al beneficio encontrado para el desarrollo de una enfermedad o condición en función de la variación genética individual ⁸⁹. Por ejemplo, el alelo T para el SNP rs7903146 en el gen que codifica para el factor de transcripción TCF7L2, ha sido consistentemente asociado a un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Sin embargo, el riesgo conferido por este alelo es modulado por factores nutricionales. Un trabajo realizado en población española demostró que los portadores del alelo de riesgo tuvieron una glucemia en ayunas más elevada cuando su adherencia a la dieta mediterránea era baja, mientras que para aquellos con una alta adherencia no se observaron diferencias entre genotipos. Es decir que, la adherencia a la dieta mediterránea modula los valores de glucemia en ayunas y, por lo tanto, el riesgo de desarrollar diabetes que confiere la variante T ⁹⁰. Otro ejemplo surge al analizar la variante rs13702 en el gen LPL. Los portadores del alelo C, presentan menores valores de trigliceridemia y este efecto protector se exagera cuando el consumo de ácidos grasos mono y polinsaturados es elevado. Es decir que, los ácidos grasos insaturados modulan el efecto protector de la variante C ⁹¹. Estos son ejemplos de los cientos que existen en la literatura, donde se analizan las interacciones gen*nutriente en estudios observacionales o de intervención y donde las variantes genéticas se vinculan tanto con fenotipos finales (infarto, obesidad, accidente cerebrovascular, diabetes, etc.) como con fenotipos intermedios (glucemia en ayunas, trigliceridemia, hemoglobina glicosilada, etc.).

Para que las recomendaciones nutricionales personalizadas basadas en el genotipo puedan ser aplicadas a individuos o grupos específicos en el marco del modelo de nutrición personalizada, éstas deben ser validadas por medio de hallazgos científicos sólidos, que hayan sido replicados en distintas poblaciones idealmente por medio de estudios experimentales (ensayos clínicos o comunitarios) que permitan evidenciar un alto

grado de causalidad, o en su defecto, por medio de una amplia replicación de estudios observacionales (estudios transversales, de casos y controles, y estudios de cohorte), que permitan definir asociación entre variables, pero no relaciones causales⁹². Cabe destacar que en los estudios nutrigenéticos, las asociaciones estadísticamente significativas con un $p < 0,05$ no implican causalidad. El concepto de causalidad se contempla desde la perspectiva de la “carga probatoria” que se requiere para determinar si un componente de la dieta es la causa de un mayor o menor riesgo a desarrollar un fenotipo final o si es la causa de un aumento o una disminución de un fenotipo intermedio. Por lo tanto, la carga probatoria hace referencia a la cantidad de estudios científicos que deberían realizarse con la obtención de similares resultados antes de que se justifique el establecimiento de una recomendación nutricional personalizada según el genotipo, siendo en este caso, la consistencia equivalente a la réplica de estudios. Es por ello que, teniendo en cuenta que las relaciones causales obtenidas a partir de estudios experimentales dan lugar a asociaciones mucho más fuertes que las relaciones no causales obtenidas por medio de estudios observacionales, para dar lugar a resultados de evidencia científica sólida por medio de estudios no experimentales se requiere de una mayor replicación de los hallazgos en diferentes poblaciones, los cuales posteriormente deben ser evaluados mediante estudios de metaanálisis para evitar problemas derivados de muestras pequeñas. Como ejemplo, es posible mencionar el caso de la variante APOA2-265T > C, la que se asocia con un mayor peso y riesgo de obesidad solamente en presencia de una dieta alta en grasas saturadas. Este hallazgo se replicó inicialmente en tres poblaciones independientes: el estudio de Framingham-Offspring (1454 blancos), el estudio de Genética de los medicamentos hipolipemiantes y Red de Dieta, GOLDN, (1078 blancos) y el estudio de Portorriqueños en Boston (930 hispanos) y posteriormente se extendió la validación a poblaciones europeas y asiáticas⁹³.

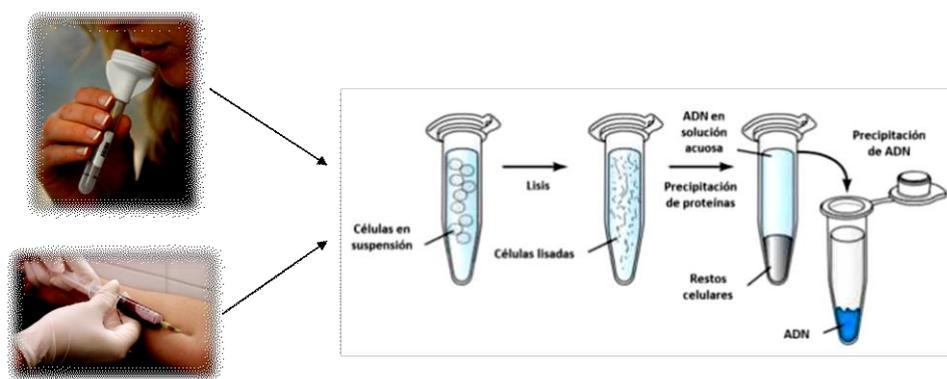
Es así que, el estudio de las interacciones gen*dieta puede llevarse a cabo por medio de estudios transversales, de casos y controles, de cohorte o experimentales, en los que se evalúa el componente genético y nutricional utilizando distintos enfoques.

1.2.4. Componente genético en estudios nutrigenéticos: estudio de los polimorfismos de nucleótido único.

A pesar de que como consecuencia del rápido desarrollo tecnológico para la determinación de variantes genéticas en el ADN que se ha dado en los últimos años, actualmente los polimorfismos pueden determinarse de forma precisa, rápida y cada vez más económica, debe tener en cuenta, que el costo y el tiempo de los estudios nutrigenéticos dependerá fundamentalmente del número de variantes genéticas que se quieran analizar. Esto, sumado al costo y tiempo que demanda el análisis informático de los datos generados, en muchas ocasiones en dichos estudios se opta por el análisis de un solo polimorfismo o unos pocos.

Para la determinación de los polimorfismos, en primer lugar, debe realizarse la extracción del ADN, de cualquier muestra biológica de células nucleadas, aunque en general se utilizan muestras de sangre periférica o saliva. A diferencia de la obtención del ADN por medio de muestras de sangre, su extracción a partir de saliva es una alternativa no invasiva para los participantes, en la cual los mismos recolectan la muestra biológica para que luego el investigador extraiga el ADN genómico y lo cuantifique ⁹⁴ (Figura 1.6).

Figura 1.6. Proceso de extracción de ADN a partir de muestras de saliva o sangre periférica.



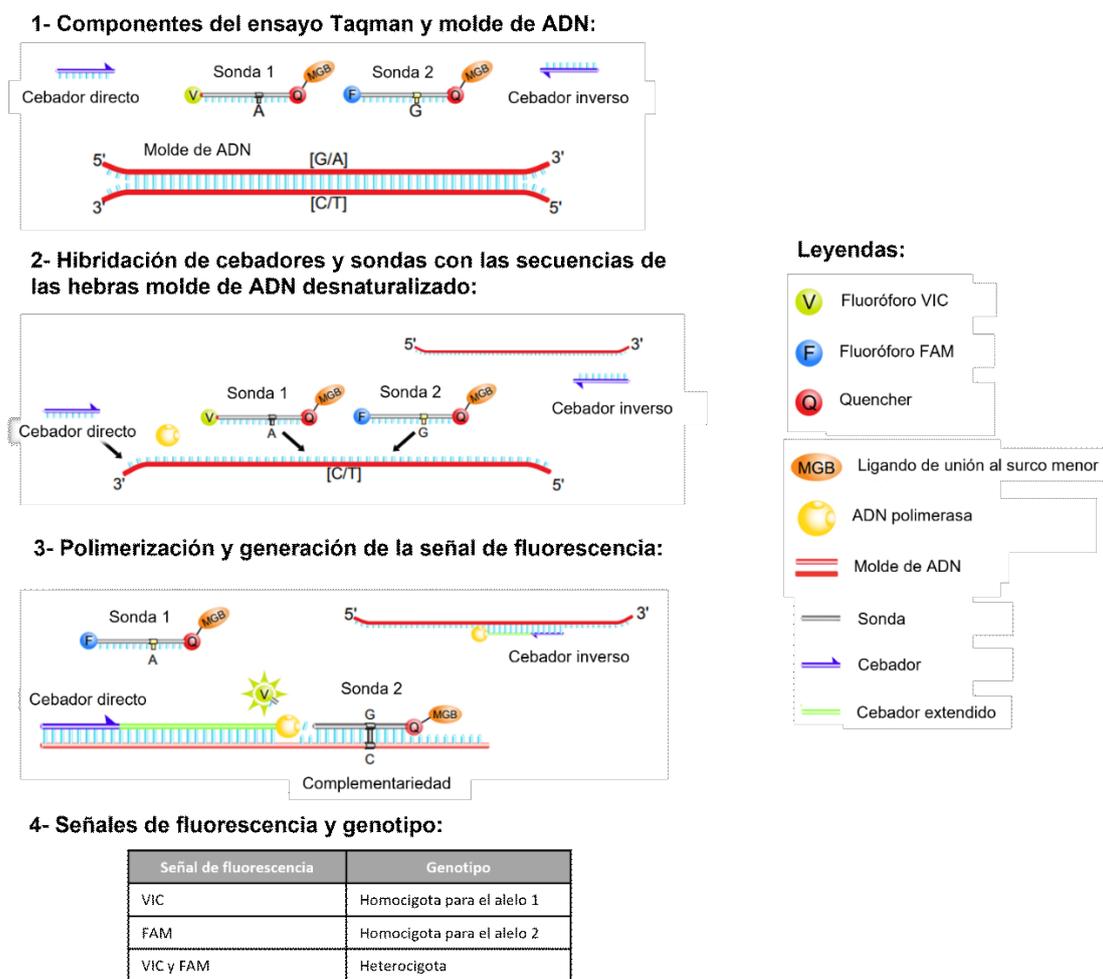
Fuente: Adaptado de Lugo Gil, 2018 ⁹⁵.

Luego de la extracción, purificación y cuantificación del ADN, el siguiente y último paso es la obtención del genotipo para el o los polimorfismos que se quieren analizar. Por un lado, si únicamente se pretende analizar un polimorfismo o unos pocos polimorfismos en genes candidatos, lo cual suele realizarse en estudios nutrigenéticos, la técnica preferida

por su alto rendimiento, precisión, eficiencia y bajo costo es la basada en discriminación alélica por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, qPCR, mediante sondas fluorescentes ⁹⁶. En dicha técnica, el ADN genómico se introduce en una mezcla de reacción que consta de dos cebadores específicos (directo e inverso) de la secuencia para amplificar el polimorfismo de interés y dos sondas específicas de los alelos de dicho polimorfismo, conteniendo cada una de ellas un fluoróforo (VIC, unido al extremo de 5' de la sonda del alelo 1 y; FAM, unido al extremo de 5' de la sonda del alelo 2), un ligando de unión al surco menor, MGB, y un Quencher en el extremo de 3' que permite detectar la fluorescencia del indicador. Durante la qPCR, los cebadores se hibridan con las secuencias complementarias de las hebras molde de ADN desnaturalizadas, mientras que las sondas se hibridan con su secuencia complementaria entre los sitios de ambos cebadores. Cuando la sonda se encuentra intacta, la proximidad del fluoróforo al Quencher genera la supresión de la fluorescencia; sin embargo, cuando durante la polimerización, la ADN polimerasa escinde las sondas que hibridan con la secuencia diana, se genera la separación del fluoróforo del Quencher, dando lugar al aumento de la fluorescencia del indicador ⁹⁷. Por lo tanto, el aumento de la fluorescencia solo se produce si la secuencia diana es complementaria a la sonda y se amplifica durante la qPCR. De esta forma, si se obtiene fluorescencia solo de la sonda marcada con el fluoróforo VIC, esto indica homocigosidad para el alelo 1; si se obtiene fluorescencia solo de la sonda marcada con el fluoróforo FAM, esto indica homocigosidad para el alelo 2; si se genera fluorescencia de ambas sondas, esta situación indica una heterocigosidad (Figura 1.7).

Cabe destacar que, para la identificación de los polimorfismos, se utilizan varios sistemas de nomenclatura, pero el universal que se usa para identificar inequívocamente a cada variante genética se basa en denominar al polimorfismo con un número de serie precedido por las letras rs, por ejemplo, rs1616 ⁹⁶. Por lo que, suponiendo que dicho polimorfismo implica un cambio de una timina por una adenina en el ADN, este cambio da lugar a dos alelos posibles cuando se analiza el genotipo, el alelo T, que en el presente ejemplo es el alelo más frecuente, y el alelo A que es considerado en este caso el menos frecuente. Por este motivo, al analizarse el genotipo de los participantes se pueden obtener tres distintos: TT, que correspondería al genotipo homocigota para el alelo más frecuente; TA, que correspondería al genotipo heterocigota, o AA, que correspondería al genotipo homocigota para el alelo menos frecuente.

Figura 1.7. Técnica Taqman para la determinación de polimorfismos de nucleótido único.



Fuente: Adaptado y traducido de ThermoFisher Scientific, 2017⁹⁸.

Para el análisis de asociación entre el genotipo, la dieta y el fenotipo, los genotipos pueden ser analizados utilizando distintos modelos de herencia⁹⁶. Suponiendo que T es el alelo más frecuente y A el menos frecuente, en un modelo dominante, se comparan los homocigotas para el alelo más frecuente versus los portadores del alelo de menos frecuente (TT vs. TA+AA); en un modelo recesivo, se comparan los portadores del alelo más frecuente versus los homocigotas para el alelo menos frecuente (TT+TA vs. AA); en un modelo codominante, se comparan los genotipos por separado (AT vs. TT y AA vs. TT), y en el modelo; aditivo, se obtienen estimaciones por cada alelo mutado (TT=0; TA=1; AA=2).

Por otra parte, algunos estudios nutrigenéticos, utilizan puntuaciones de riesgo genético ponderadas o no ponderadas mediante las que se analizan en conjunto los efectos de varios SNPs a la vez⁹⁹. Este enfoque tiene la desventaja de que no se pueden comparar

hallazgos entre distintas poblaciones, a no ser que se utilice la misma selección de SNPs para obtener la puntuación de riesgo.

Por último, si se quiere analizar un mayor número de polimorfismos y determinar su asociación con un fenotipo específico, suelen utilizarse chips de ADN de genoma completo o también denominados microarreglos, que permiten genotipificar polimorfismos distribuidos por todos los cromosomas para realizar estudios de asociación de genoma completo o GWAS (por sus siglas en inglés “genome wide association study”) ⁹⁶, o más recientemente, técnicas de secuenciación de nueva generación o NGS (por sus siglas en inglés “Next Generation Sequencing”).

1.2.5. Componente nutricional en estudios nutrigenéticos: evaluación de la ingesta alimentaria.

En los estudios nutrigenéticos, la obtención de información alimentaria de calidad es fundamental para establecer interacciones gen*dieta. En el caso de su abordaje mediante modelos experimentales, se da lugar a un tratamiento dietético prospectivo, planificado con anticipación, y controlado; mientras que, si el estudio nutrigenético se lleva a cabo mediante una metodología observacional, existen dos formas posibles de evaluar la ingesta alimentaria: a través de la aplicación de cuestionarios de alimentación autoadministrados por los participantes o efectuados por un profesional, a partir de los cuales se determinará la ingesta individual; y/o por medio de biomarcadores sanguíneos de ingesta, que son determinaciones que se realizan a partir de muestras de sangre, orina, grasa u otros tejidos, de compuestos que están relacionados con la ingesta de determinados nutrientes, cuyas medidas de ingesta son más directas y objetivas.

Existen diferentes tipos de cuestionarios alimentarios, entre los que se encuentran los registros alimentarios, cuestionarios de historia dietética, cuestionarios de frecuencia alimentaria (CFA) y recordatorios de 24 horas. A pesar de la existencia de múltiples cuestionarios de alimentación, el CFA es el método de elección para estimar la ingesta dietética en estudios nutrigenéticos, por su eficacia y capacidad para estimar el consumo habitual de los entrevistados en una sola administración ¹⁰⁰. Mediante este tipo de cuestionario, los participantes se pueden categorizar de acuerdo a la ingesta usual de nutrientes, alimentos o grupos de alimentos, entendiéndose como tal al promedio de la ingesta diaria durante un periodo de tiempo extenso. Cabe destacar que es sumamente

necesario que la evaluación de la ingesta alimentaria se realice a través de un cuestionario alimentario validado para ser utilizado en la población objetivo ^{100–102}. Esto se debe principalmente a que cada población tiene un patrón de consumo de alimentos específico, como así también alimentos que difieren en cuanto a composición química de otros lugares geográficos.

A partir de los cuestionarios de alimentación se pueden obtener las siguientes medidas de ingesta: alimentos y grupos de alimentos, los cuales son directamente medidos a través del cuestionario; nutrientes y compuestos bioactivos, los cuales son determinados a partir de cálculos que derivan de las bases o tablas de composición química de alimentos; y patrones alimentarios, los cuales se obtienen mediante análisis factoriales a partir de los datos de ingesta de los distintos alimentos. Los estudios epidemiológicos con enfoques más tradicionales utilizan los nutrientes o los grupos de alimentos como unidades de medida, aunque en la actualidad se apunta a la utilización de patrones alimentarios ²⁷. Por un lado, este enfoque permite clasificar y cuantificar la adherencia a dietas características de cada población (por ejemplo, la adherencia a la dieta mediterránea), aunque también conspira con la realización de estudios de metaanálisis para incrementar la validez científica de los hallazgos, ya que los patrones alimentarios son específicos de cada población ^{30–33}. Por esta razón, se propone que los estudios nutrigenéticos evalúen la ingesta utilizando ambos enfoques: midiendo la ingesta de nutrientes y alimentos (lo que permitirá las comparaciones) e incluyendo además el enfoque de patrones alimentarios, información que será útil para cada población en particular ¹⁰³. En estudios observacionales, la exposición a patrones alimentarios se puede evaluar de dos maneras: utilizando índices predefinidos que permiten comparar la ingesta con las recomendaciones de las guías alimentarias o utilizando métodos estadísticos como el Análisis de Componentes Principales (ACP) sobre los datos recolectados a partir del CFA ¹⁰⁴.

En nuestro país existen seis CFA validados para población adulta ^{105–110}, sin embargo, los mismos no permiten estimar la ingesta de azúcares totales y azúcares libres y utilizan bases de datos extranjeras para determinar la composición de UP. El término azúcares totales hace referencia a la totalidad de los azúcares provenientes de todas las fuentes, tanto intrínsecas como extrínsecas, en un alimento ⁴².

1.2.6. Estudio de la interacción gen*dieta.

El estudio de las interacciones gen*dieta se realiza a partir de modelos estadísticos lineales multivariados, en los que se incluyen el término de interacción entre el genotipo y la variable dietaria para su análisis. El término “interacción” en estudios nutrigenéticos puede hacer referencia a dos conceptos distintos ¹¹¹, pero ambos de suma importancia a la hora de la interpretación y la aplicación de los resultados obtenidos. Por un lado, puede hacer referencia a lo que se denomina como “interacción biológica”, que se genera cuando existe una modulación por parte de la dieta sobre el desarrollo de un determinado fenotipo en alguno de los genotipos en estudio, obteniéndose solo un resultado estadísticamente significativo como efecto simple para ese genotipo, pero no una significancia estadística en el término de interacción entre el genotipo y la dieta. Y, por otro lado, el término “interacción” puede referir a lo que se conoce como “interacción estadísticamente significativa”, que se da cuando se obtiene un resultado estadísticamente significativo en el término de interacción entre el genotipo y la variable dietaria en estudio, lo que permite probar que las pendientes entre los genotipos son distintas, es decir, que no son paralelas. Por lo tanto, ambas situaciones permiten comprobar la inexistencia del conocido “determinismo genético”, el cual plantea que el fenotipo se encuentra determinado únicamente por el genotipo. Es por ello que, en los dos casos planteados, la dieta modularía el efecto conferido por las variantes genéticas sobre los fenotipos.

1.3. Nutrigenética de la obesidad: polimorfismo rs9939609 (T/A) en el gen FTO.

1.3.1. Asociación del SNP rs9939609 con la obesidad.

Una de las variantes genéticas con mayor magnitud de efecto sobre el IMC y la obesidad, es el SNP rs9939609 (T/A) que mapea en el primer intrón del gen FTO (“fat mass and obesity-associated gene”); esta variante fue una de las primeras descubiertas mediante GWAS y esta asociación fue replicada en numerosos estudios realizados en distintas poblaciones ¹¹²⁻¹¹⁴. Los datos del proyecto 1000 genomas reportan que la frecuencia global del alelo de riesgo A es de 0,34, pero se observan diferencias al considerar las distintas poblaciones estudiadas. La frecuencia alélica es de 0,17 en asiáticos del este, 0,26 en americanos (Colombia, México, Perú y Puerto Rico), 0,41 en europeos y 0,49 en

africanos ¹¹⁵. La población argentina, no participó del proyecto 1000 genomas u otros consorcios internacionales, por lo que no se cuenta con datos sobre la frecuencia del alelo de riesgo en nuestra población.

Los posibles genotipos para este polimorfismo, el cual se produce por un cambio de una timina por una adenina, es decir, de T por A, son: el genotipo TT, que hace referencia al genotipo salvaje o más frecuente; el genotipo AT, por el cual los individuos portadores de este genotipo poseen un alelo de riesgo; y el genotipo AA, que refiere al genotipo homocigota de riesgo, presentando estos individuos dos alelos de riesgo. Un estudio de metaanálisis realizado en el año 2011, reportó que los individuos con genotipo AT tienen un riesgo 15% mayor de desarrollar sobrepeso y un riesgo 23% mayor de desarrollar obesidad en comparación con los homocigotas TT, mientras que los individuos AA tienen un riesgo 30% mayor de desarrollar sobrepeso y un riesgo 46% mayor de desarrollar obesidad que los individuos con genotipo TT ¹¹⁶. Otro metaanálisis ¹¹⁷ reportó riesgos más elevados: los portadores del alelo de riesgo A tienen un riesgo 54% mayor de presentar obesidad en comparación con los TT y, se obtuvo un riesgo 47% y 79% mayor de obesidad para los genotipos AT y AA, respectivamente, en comparación con los homocigotas TT; mientras que el alelo A implica un riesgo 38% mayor para el desarrollo del fenotipo en cuestión en comparación con el alelo T. En relación a esto, en promedio, cada copia del alelo A incrementa el IMC en 0,4-0,5 kg/m² ¹¹⁸.

Datos recientes demuestran adicionalmente que la portación del alelo de riesgo A no solo implica un mayor riesgo de obesidad y un aumento significativo del IMC, sino también un mayor porcentaje de masa grasa. En este sentido, se reportó que los genotipos AT y AA presentan un porcentaje de masa grasa 18% y 32% mayor respectivamente, en comparación con los sujetos TT ¹¹⁹. Asimismo, se ha asociado la portación del alelo A con una mayor área de grasa visceral en hombres ¹²⁰.

1.3.2. Mecanismo de acción de las variantes genéticas en el gen FTO.

El gen FTO, se ubica en el cromosoma 16, y fue el primer gen reportado como codificante para una enzima con actividad N-6 metiladenosina demetilasa de ARN mensajeros eucariotas ¹²¹, la cual tiene un alto nivel de expresión en el hipotálamo y requiere hierro no hemínico como cofactor y 2-oxoglutarato como co-sustrato ¹¹⁴. Es por ello que, posee un rol regulatorio postranscripcional, ya que “borra” las marcas epigenéticas introducidas

por complejos metilantes y de esa manera modifica la estabilidad de los ARN mensajeros, su corte y empalme y la velocidad de traducción. Se ha demostrado que la actividad demetilante de FTO juega un papel importante en la regulación de la adipogénesis ¹²² y en la diferenciación de pre-adipocitos a adipocitos ¹²³. Asimismo, utilizando distintos modelos, se reportó que la expresión de FTO es regulada por factores nutricionales como la glucosa y la disponibilidad de aminoácidos esenciales ^{124,125}. Y que, FTO actuaría como nexo entre la disponibilidad de nutrientes y los procesos de traducción de proteínas y el crecimiento celular a través de la activación de la vía objetivo mecanicista del complejo rapamicina 1, mTORC1 ¹²⁶.

El SNP rs9939609 que mapea en el primer intrón de este gen, como se mencionó anteriormente, se encuentra ampliamente asociado con el IMC, la adipogénesis y el desarrollo de obesidad ¹¹²⁻¹¹⁴. Aunque aún no se conocen los mecanismos específicos de acción de este SNP, los estudios epidemiológicos sugieren que podría estar relacionado con una alteración en el control de la saciedad, sin verse afectado el gasto energético ¹²⁷⁻¹²⁹. El SNP rs9939609 se encuentra en desequilibrio de ligamiento con otros SNPs también asociados a obesidad y no está claro cuál de ellos es el alelo funcional ¹³⁰. El término desequilibrio de ligamiento refiere a la transmisión en conjunto de los polimorfismos por encontrarse localizados de forma muy cercana ¹³¹. La evidencia científica actual soporta dos teorías. Algunos autores hipotetizan que los SNPs presentes en los intrones de FTO actuarían como reguladores de genes adyacentes, mientras que otros autores postulan que dichos SNPs tendrían efectos autorreguladores sobre FTO, aumentando su expresión ¹³².

Por lo tanto, desde la primera perspectiva, algunos estudios han sugerido que el efecto sería indirecto, afectando la expresión de genes cercanos como RPGRIP1L, IRX3 e IRX5. En el caso del gen RPGRIP1L, este se encuentra regulado por el factor de transcripción CUX1, el cual se une a un sitio regulador ubicado dentro del primer intrón FTO. La presencia de polimorfismos en el gen FTO impediría la unión de CUX1 y esto daría lugar a una reducción de la expresión tanto de FTO como de RPGRIP1L, lo cual conllevaría a una reducción de la actividad del receptor de leptina, a una respuesta hipotalámica disminuida a dicha hormona anorexígena y a una reducción de la expresión de péptidos derivados de la proopiomelanocortina, dando lugar a hiperfagia y obesidad ¹³³⁻¹³⁶. Por otro lado, mediante un mecanismo diferente, los polimorfismos en FTO actuarían como sitios reguladores de largo alcance, aumentando la expresión de los genes IRX3 e IRX5, lo que

tendría efectos sobre el tejido adiposo y en la regulación hipotalámica de la ingesta. A nivel del tejido adiposo daría lugar a una reducción de la termogénesis mitocondrial en los pre-adipocitos marrones y a una mayor acumulación de tejido adiposo blanco; mientras que en el hipotálamo, debido a su expresión en péptidos derivados de la proopiomelanocortina, provocaría un menor gasto energético y una mayor ingesta de alimentos ¹³⁷⁻¹⁴⁰.

Sin embargo, desde la segunda perspectiva, debido al rol de FTO como codificante de una enzima con actividad N-6 metiladenosina demetilasa de ARN mensajeros eucariotas, los polimorfismos en dicho gen conducirían a una mayor expresión del mismo mediante autorregulación ¹⁴¹⁻¹⁴⁴, lo que se traduciría en cambios de expresión de los ARN mensajeros blanco de esta enzima. Es así que, un trabajo publicado en 2013 ¹⁴⁵ reportó que el polimorfismo rs9939609 en FTO modularía la expresión de la hormona del hambre grelina. Los homocigotas AA expresarían mayores niveles de FTO y esto se traduciría en un menor nivel de N6-metilación del ARN mensajero que codifica para grelina, siendo mayor su expresión y promoviendo así una mayor ingesta energética. Por otra parte, la variante genética en cuestión modificaría la respuesta neural a imágenes de alimentos en las zonas de recompensa del cerebro, dando lugar a una reducción en el control de impulsos de ingesta hedónica ¹⁴⁵. Estos resultados permitirían explicar en parte y desde un punto de vista molecular y mecanístico, la relación encontrada en estudios epidemiológicos entre el genotipo FTO y el control de la saciedad. Sin embargo, los polimorfismos en FTO no solo modificarían la ingesta alimentaria, sino también el proceso de adipogénesis ^{132,146}. En este sentido, modificarían el empalme exónico del co-represor transcripcional asociado RUNX1T1, mediante la omisión del exón 6, dando lugar a la generación de la variante RUNX1T1-S, que induce la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos ¹²². A su vez, el aumento de la expresión de FTO podría inducir el proceso de expansión clonal mitótica, el cual es necesario para que se produzca dicha diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos ¹⁴⁷. De esta forma, ambos mecanismos incrementarían la adipogénesis.

1.3.3. Asociación del SNP rs9939609 en FTO con el comer emocional.

La ingesta emocional, se define como “el comer como respuesta a una variedad de emociones negativas, por ejemplo, la ansiedad, la depresión, la ira y la soledad” ¹⁴⁸. Los

datos hasta el momento sobre la asociación entre el polimorfismo en FTO y el comer emocional son escasos. Si bien en un estudio realizado en el año 2017, se encontró que los individuos con trastornos alimentarios portadores del alelo A en el SNP rs9939609, presentan mayores puntuaciones de comer emocional en comparación con los sujetos TT¹⁴⁹; en otra investigación realizada en sujetos aparentemente sanos no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de comer emocional entre genotipos¹⁵⁰.

A pesar de que el tema no se encuentra ampliamente estudiado, diversos estudios han investigado la influencia del SNP rs9939609 en FTO sobre el sistema de recompensa. En este sentido, se ha demostrado que los sujetos obesos AA presentan una menor saciedad y un mayor estímulo a nivel cerebral hacia la ingesta hedónica de alimentos¹⁵¹. *De Groot et al.* en el año 2015, obtuvieron como resultado una asociación entre el alelo de riesgo A y menores volúmenes del núcleo accumbens, una estructura cerebral con un papel central en los circuitos de generación del placer, por lo cual existe en estos sujetos una atenuación de la liberación del neurotransmisor dopamina y en consecuencia de la sensación de placer¹⁵². Otro estudio, desarrollado por *Karra et al.* reveló que la respuesta hedónica a imágenes de alimentos se modula diferencialmente entre los genotipos AA y TT en el núcleo accumbens, hallándose en los portadores del alelo A una atenuación del proceso de recompensa y un menor control de impulsos en comparación a los sujetos con genotipo TT¹⁴⁵. En relación a ello, se ha encontrado que los niños portadores del alelo de riesgo en el SNP en cuestión presentan un menor control de la ingesta y que su exposición visual a publicidades de alimentos en el momento de la comida conlleva a un aumento significativo de la ingesta calórica^{153,154}. A su vez, cabe destacar que los sujetos portadores del alelo A poseen un IMC más elevado y un mayor consumo de alimentos de alta palatabilidad y densidad calórica como los snacks, postres y productos de pastelería en comparación con los sujetos TT¹⁵⁵, siendo éstos el principal tipo de alimentos elegido por los “comedores emocionales”. Por este motivo, los hallazgos existentes podrían sugerir una ingesta impulsiva de alimentos de alta palatabilidad en búsqueda constante de la sensación de placer, provocando así una sobreingesta y un mayor peso corporal en los portadores del alelo de riesgo A.

1.3.4. Rol del genotipo rs9939609 en FTO en la ingesta alimentaria.

Es bien sabido que la ingesta alimentaria está condicionada por múltiples factores que interactúan entre sí, tales como determinantes socioeconómicos, culturales, psicológicos y biológicos. Dentro de éstos últimos, se ha demostrado que los polimorfismos genéticos contribuyen a la variabilidad de este fenotipo, siendo los polimorfismos genéticos que se localizan en genes vinculados al control de la ingesta los más fuertemente asociados ¹⁵⁶. El polimorfismo rs9939609 en el gen FTO se ha asociado tanto con la ingesta energética como con la ingesta de macronutrientes.

En relación con la ingesta de energía, algunos estudios hallaron que la variante de riesgo A se asocia con un mayor consumo de calorías ^{128,157-159}, aunque otros no encontraron esta asociación ^{155,160,161}. Los hallazgos sobre un mayor consumo de calorías podrían encontrarse relacionados con una menor saciedad y un menor control de la ingesta por parte de los portadores del alelo A. Por otro lado, los hallazgos sobre el consumo de proteínas y grasas parecen ser más consistente entre los distintos estudios. Un metaanálisis que incluyó 40 estudios y 177.330 adultos encontró asociación con una mayor ingesta de proteínas ¹⁶⁰, mientras que otro metaanálisis que incluyó 56 estudios y un total de 213.173 adultos demostró que la ingesta de grasas totales y proteínas fue mayor en los portadores del alelo de riesgo ¹⁶¹. Sin embargo, no sucede lo mismo en relación a la ingesta de hidratos de carbono, ya que solo dos estudios encontraron una mayor ingesta de carbohidratos totales por parte de los individuos AA ^{162,163}, mientras que otro halló en los portadores del alelo A una menor ingesta del disacárido sacarosa ¹⁵⁵. Los micronutrientes incluyen a las vitaminas y los minerales y se requieren diariamente en el orden de miligramos o menores cantidades ⁴¹. Los datos existentes hasta el momento sobre ingesta de los mismos en función del genotipo en FTO, aunque son escasos, demuestran que los homocigotas AA presentan un mayor consumo de Vitamina D, B1, B2, B6 ¹⁶².

Aunque la mayor ingesta de grasas y proteínas por parte de los portadores se ha replicado en poblaciones con distintas ancestrías, los hallazgos sobre ingesta de alimentos y patrones alimentarios son menos consistentes ³⁰⁻³³. Un estudio sueco encontró que los portadores del alelo de riesgo A ingirieron más alimentos procesados de alta palatabilidad como galletitas, postres, productos de pastelería, y snacks ¹⁵⁵. Datos similares se encontraron en otra investigación multiétnica en la que se demostró que los portadores del alelo A presentan un mayor consumo de tortas y galletitas, y un menor consumo de

bebidas no alcohólicas en comparación con los homocigotas TT ¹⁵⁵. Por el contrario, en el estudio paneuropeo Food4Me, no se encontraron diferencias en la ingesta de los distintos grupos de alimentos, excepto una mayor ingesta de lácteos enteros para los homocigotas AA ¹⁶⁴. En el caso de la población emiratí, se encontró una mayor ingesta de pan blanco, arroz y productos con base de arroz ¹⁶².

Por último, si bien entre los estudios que utilizaron el enfoque de patrones alimentarios, uno de ellos ¹⁶⁵ no encontró asociación entre el genotipo FTO y los patrones alimentarios derivados de la población en estudio, otra investigación ¹⁶⁶ halló que los portadores del alelo A tuvieron una adherencia al patrón alimentario denominado “Occidental”, caracterizado por altas cargas positivas de comidas rápidas, dulces, carnes procesadas, aceites y grasas, bebidas azucaradas y cereales refinados, 2,41 veces mayor en comparación con los individuos TT. Dicho patrón, se correlacionó con positivamente con la ingesta de energía y grasas, encontrándose en concordancia con la asociación descrita entre el genotipo y la ingesta energética y de nutrientes.

1.3.5. Interacciones gen*dieta para el polimorfismo rs9939609 en el gen FTO.

Como se mencionó anteriormente, se dice que existe una interacción gen*dieta, cuando la ingesta de algún nutriente, alimento o grupo de alimentos modula el efecto de la variante genética sobre el fenotipo de interés. Si bien la asociación entre la variante de riesgo A en el SNP rs9939609 y el IMC y la obesidad se ha replicado en distintas poblaciones, las interacciones gen*dieta descritas para este polimorfismo son más escasas. En cuanto a la interacción entre esta variante y el porcentaje de grasas totales y el tipo de grasa dietaria, se encontró que cuanto mayor es la ingesta del porcentaje de grasa en la dieta, mayor es el IMC y el porcentaje de masa grasa para los portadores del alelo A ^{164,167-169}, siendo el IMC y el riesgo de exceso de peso aún mayor cuando se consume una dieta rica en ácidos grasos saturados ($\geq 15,5\%$ de la energía) o cuando la relación ácidos grasos poliinsaturados: ácidos grasos saturados es baja ($< 0,38$) ^{170,171}. Adicionalmente, se encontró que los portadores del alelo A presentan un mayor IMC cuando ingieren dietas bajas en carbohidratos totales (35,7 % de la energía total) y fibra (12,7 g por día) ¹⁶⁷.

Los resultados de investigaciones sobre interacciones gen*alimento sugieren que el riesgo de obesidad se incrementa en los portadores del alelo A ante el consumo de una

porción o más por día de bebidas azucaradas y disminuye significativamente frente a la ingesta de entre una y tres porciones por semana de bebidas alcohólicas ¹⁷². A su vez, en el estudio “Food4Me”, se halló que los homocigotas AA presentan un incremento significativo del IMC ante un bajo índice de alimentación saludable y un alto consumo de dulces y snacks en comparación con los portadores del alelo T ¹⁶⁴.

Entre los estudios de intervención se destaca el denominado “POUNDS Lost Trial”, en el cual se demostró que mientras los homocigotas para el alelo de riesgo A en FTO se benefician con una dieta hipocalórica e hiperproteica, los no portadores responden mejor a una dieta baja en proteínas ¹⁷³. A su vez, otro estudio encontró que los individuos portadores del alelo de riesgo (AT+AA) con obesidad se benefician ante dietas hipocalóricas, bajas en grasas totales ¹⁷⁴, aunque ricas en ácidos grasos poliinsaturados (22,7% de las grasas totales) ¹⁷⁵, lo cual da lugar a una reducción significativa del IMC, peso y porcentaje de masa grasa. Adicionalmente, otro estudio halló que la dieta mediterránea beneficia a los portadores, dando lugar a una menor ganancia de peso con el correr del tiempo en comparación con los TT ¹⁷⁶. Por último, en una investigación se halló que ante una dieta alta en proteínas (25% de la energía total), los portadores del alelo A presentan un menor apetito y antojo por los alimentos ¹⁷⁷.

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Construcción de las hipótesis.

La evidencia científica actual, sugiere que la variante rs9939609 (T/A) en el gen FTO contribuye a la variabilidad de la ingesta alimentaria y que el riesgo que confiere esta variante de desarrollar sobrepeso y obesidad se encuentra modulado por factores nutricionales. La relación entre la variante A y la ingesta calórica resulta controvertida, ya que algunos estudios han encontrado una mayor ingesta calórica por parte de los portadores, pero estudios de metaanálisis han encontrado una ingesta calórica indistinta o ligeramente menor. Sin embargo, la evidencia parece ser más sólida al demostrar que, por un mecanismo aún desconocido, los portadores del alelo de riesgo A estarían motivados a un mayor consumo de proteínas y grasas totales ^{160,161}. Asimismo, algunos estudios parecen indicar que el riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad conferido por la variante A resulta modulado por el consumo de grasa saturada, pero este hallazgo no se replica en todas las poblaciones estudiadas. En nuestro medio, la principal fuente de proteínas y grasas proviene de las carnes frescas y productos derivados de éstas, los cuales son relativamente accesibles en cuanto a costos y disponibilidad y cuyo consumo es ampliamente aceptado desde el punto de vista cultural, por lo cual surgen los siguientes interrogantes:

- ¿Existe en nuestra población asociación entre el genotipo y la ingesta calórica y el consumo de proteínas y grasas totales?
- ¿Existe asociación entre el genotipo y el consumo de carnes frescas, carnes procesadas y otras fuentes de proteínas y grasas como los lácteos?
- ¿Contribuye la interacción entre el SNP rs9939609 del gen FTO y la ingesta de grasa saturada en la variación de los fenotipos asociados a obesidad?
- ¿Contribuye la interacción entre el SNP rs9939609 del gen FTO y el consumo de carnes frescas, carnes procesadas, leche y yogur y grasas animales en la variación de los fenotipos asociados a obesidad?

Por otra parte, se ha demostrado que los portadores del alelo de riesgo A prefieren los alimentos fuente de azúcares y/o grasas agregadas como las galletitas, postres,

productos de pastelería, y snacks ¹⁵⁵. Sin embargo, no se ha identificado si son las grasas o los azúcares presentes en estos alimentos los que promueven esta elección. No existen datos en la literatura sobre el rol de los azúcares y los UP en las preferencias alimentarias de los portadores, por lo que surgen los siguientes interrogantes:

- ¿Existe asociación entre el genotipo y la ingesta de azúcares y de UP?
- ¿Contribuye la interacción entre el SNP rs9939609 del gen FTO y la ingesta de azúcares y de UP en la variación de los fenotipos asociados a obesidad?

Por lo expuesto anteriormente, se construyen las siguientes hipótesis:

Hipótesis 1: El genotipo en el SNP rs9939609 (T/A) que mapea en el primer intrón del gen FTO contribuye a la variabilidad en la ingesta alimentaria. En particular, se hipotetiza que:

- La variante de riesgo A se asocia con una mayor ingesta calórica, de proteínas y grasas totales.
- La variante de riesgo A se asocia con un mayor consumo de carnes frescas, carnes procesadas, leche y yogur, y grasas animales.
- La variante de riesgo A se asocia con un mayor consumo de azúcares y UP.

Hipótesis 2: El término de interacción en modelos lineales entre el SNP rs9939609 y la ingesta de nutrientes, alimentos y/o adherencia a patrones alimentarios contribuye a la variación en los fenotipos asociados a obesidad. En particular, se hipotetiza que:

- El término de interacción es distinto de cero para la ingesta de grasas saturadas.
- El término de interacción es distinto de cero para la ingesta de carnes frescas, carnes procesadas, leche y yogur, y grasas animales.
- El término de interacción es distinto de cero para la ingesta de azúcares y UP.

Para contrastar estas hipótesis, se plantean los siguientes objetivos:

2.2. Objetivo general.

Estudiar el impacto del polimorfismo rs9939609 (T/A) localizado en el primer intrón del gen FTO sobre fenotipos asociados a obesidad en el contexto de los patrones alimentarios argentinos, impulsando el desarrollo de la nutrigenética en nuestro país. Para ello se plantearon los siguientes objetivos específicos:

2.2.1. Objetivos específicos.

- 1- Elaborar y validar un CFA y una tabla de composición química porcentual que permita evaluar la ingesta de alimentos y nutrientes, incluyendo a los azúcares totales, azúcares libres y UP en población adulta.
- 2- Establecer la frecuencia alélica y genotípica del SNP rs9939609 del gen FTO en la población en estudio y comparar las variables sociodemográficas, antropométricas y de estilo de vida entre los portadores del alelo de riesgo A y los individuos TT.
- 3- Comparar la ingesta de nutrientes, alimentos y la adherencia a los patrones alimentarios entre los portadores del alelo de riesgo A y los individuos TT.
- 4- Determinar el efecto que ejerce el consumo de nutrientes, alimentos y la adherencia a los diferentes patrones alimentarios sobre el IMC, el porcentaje de masa grasa, el porcentaje de masa muscular y el nivel de grasa visceral en función del genotipo rs9939609 (T/A) en el gen FTO.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Diseño de un cuestionario de frecuencia alimentaria y elaboración de una tabla de composición química de alimentos asociada.

Con el propósito de contar con una herramienta que permita estimar la ingesta usual de alimentos, incluyendo a los UP, se diseñó un cuestionario de frecuencia alimentaria de tres columnas, para ser completado mediante entrevista con un profesional entrenado. Los 211 alimentos que conforman la primera columna fueron seleccionados mediante la orientación de tres expertos en nutrición ¹⁷⁸ en base al patrón alimentario argentino ^{28,179}, siendo el 55% de los mismos (117) alimentos envasados, por lo que el cuestionario se denominó CFA-UP. Los alimentos se agruparon en 16 categorías: lácteos; cereales de desayuno y galletitas; productos de panadería; platos populares; carnes y huevos; carnes procesadas; cereales y legumbres; vegetales; caldos, sopas, salsas y aderezos; aceites y grasas; productos de copetín; frutas; frutos secos y semillas; postres, helados y golosinas; endulzantes, dulces y mermeladas; y bebidas e infusiones. Los platos populares incluidos fueron: milanesas fritas y al horno, tartas y empanadas con distintos rellenos, pizzas, papas fritas, y pastel de papas. Los UP fueron identificados de acuerdo al sistema NOVA de clasificación de alimentos ²⁹. La columna de frecuencia de consumo se configuró con cuatro opciones: nunca, veces por mes, veces por semana o veces por día. El tamaño de la porción se completa en la tercera columna, y se estima a partir de una guía visual de porciones y pesos de alimentos que se utiliza como material de soporte durante la entrevista. Esta guía visual fue validada por el Instituto Nacional para las Ciencias de la Vida, ILSI Argentina, en 1200 adultos argentinos ^{180,181}, y presenta la ventaja de incluir a los platos populares y a los UP seleccionados. El CFA-UP completo se anexa como material suplementario (Anexo I), mientras que en la Figura 3.1 se presenta una imagen representativa de su diseño.

Figura 3.1. Diseño del CFA-UP.



Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Ciencias Médicas
Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata

“CFA-UP”

Encuestador: _____
 Fecha: _____
 ID participante: _____
 DNI: _____

Dieta habitual: -Omnívora
 -Ovo-lacto vegetariana
 -Lacto-vegetariana
 -Ovo-vegetariana
 -Vegana

ALIMENTOS		FRECUENCIA DE CONSUMO				PORCIÓN
Página (código)	GRUPOS DE ALIMENTOS	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	
	LÁCTEOS					
	Quesos					
31 (058)	De pasta dura (ej. Sardo, Romano, Provolone, Reggiano, Parmesano)					
30 (056)	De pasta semidura/azul (ej. Holanda, Gouda, Fontina, Pategras, Dambo)					
31 (059)	En fetas comercial					
30 (057)	De pasta blanda cremoso clásico					
30 (057)	De pasta blanda cremoso light					
72 (119)	Untable clásico					
72 (119)	Untable light					
30 (057)	Ricotta clásica					
30 (057)	Ricotta magra					
31 (060)	Rallado comercial					
CEREALES DE DESAYUNO Y GALLETITAS						
Página (código)	Cereales de desayuno					
10 (012)	Copos de maíz con azúcar					
10 (012)	Copos de maíz sin azúcar					
10 (012)	Granola					



Tabla de pesos y porciones de alimentos fotografiados

N° Foto	Alimento / Preparación	A menos de 25 g	B 45 g	C entre 50 y 75 g	D entre 100 y 125 g	E entre 150 y 200 g	F entre 225 y 250 g	G más que 250 g
57	Queso cremoso	25	45	60	75	100		
58	Queso gruyere	25	45	70	100	125		
59	Queso de feta	5	10	15	20	25		
60	Queso rallado	10	20	25	30	40		
63	Huevo revuelto	40	70	103	135	175		
64	Revuelto tipo gramajo	40	115	160	202	260		
65	Banana	100	125	140	160	190	220	235
66	Pomelo	200	230	285	340	382	425	430
67	Mansana	60	90	120	150	185	220	250
68	Anana	60	75	95	115	140	170	200
69	Sandía	150	178	247	313	465		

Línea roja: número de página en la Guía visual de porciones y pesos de alimentos; línea verde: código numérico asociado al alimento; línea amarilla: gramaje del alimento según el tamaño de porción.

Para poder cumplir con los objetivos propuestos en este trabajo de tesis, se elaboró una tabla de composición química de los alimentos incluidos en el cuestionario, de modo de poder estimar el consumo de azúcares totales y azúcares libres, además del resto de los nutrientes que habitualmente se incluyen en este tipo de herramientas de evaluación nutricional.

Para elaborar esta tabla se utilizaron distintas fuentes. El Sistema de Análisis y Registro de Alimentos, SARA I ¹⁸², compila datos regionales de composición de alimentos, pero su limitación es que no reporta el contenido de azúcares, por lo tanto, SARA I se utilizó para obtener las composiciones de huevos, carnes frescas, vísceras, chorizo, morcilla, frutos

secos y semillas, cereales, salvados, harinas, aceites, manteca, crema, margarina y bebidas alcohólicas. La base de datos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, USDA, (versión noviembre 2018), se utilizó para obtener la composición química de alimentos que contienen azúcares naturales, como la miel y las frutas frescas, y de alimentos no procesados como los vegetales. Las recetas estandarizadas ¹⁸³, se utilizaron para obtener las composiciones químicas de los productos de panadería, los platos populares y los postres. Las composiciones de los lácteos y de los UP, tales como cereales de desayuno y galletitas, pan y tostadas industriales, carnes procesadas, conservas de legumbres, pastas, caldos, sopas, salsas, aderezos, productos de copetín, conservas de frutas, helados, golosinas, dulces, mermeladas y bebidas azucaradas, se obtuvieron mediante recopilación de datos de los rótulos nutricionales. Para estimar la composición química de cada alimento, se obtuvo un promedio de las composiciones de productos comercializados por distintas marcas, habiéndose relevado un total de 546 envases. En la Figura 3.2 se presenta una imagen representativa de dicho proceso. Asimismo, el contenido de azúcares libres en cada producto se estimó considerando la cantidad de azúcares totales declarada en el rotulado nutricional, de acuerdo al procedimiento descrito en el modelo de perfil de nutrientes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ⁴².

Figura 3.2. Estimación de la composición química de los alimentos comerciales incorporados en el CFA-UP.

Alimento		Kcal totales	Carbohidratos (g)	Azúcares (g)	Proteínas (g)	Grasas totales (g)	Grasas saturadas (g)
De pasta dura	Sardo La Serenísima	393,33	0,67	0	26	32	19
	Sardo Sancor	366,67	0	0	36,67	23,33	13,33
	Romano La Serenísima	380	0,67	0	29	29	17
	Provolone Sancor	380	0	0	33,33	26,27	16,67
	Reggianito La Serenísima	383,33	0,67	0	32,67	28	19
	Reggianito Sancor	366,67	0	0	36,67	23,33	13,33
	Promedio	378,33	0,34	0	32,39	26,99	16,39
Rallado clásico	Parmesano Sancor	475	0	0	37,5	25	12,5
	Duro Grana Pamepeana	410	5	0	30	30	18
	Promedio	442,5	2,5	0	33,75	27,5	15,25

↓

Alimento	Kcal totales	Carbohidratos (g)	Azúcares (g)	Proteínas (g)	Grasas totales (g)	Grasas saturadas (g)
De pasta dura	378,33	0,34	0	32,39	26,99	16,39
Rallado clásico	442,5	2,5	0	33,75	27,5	15,25

Representación del proceso de estimación de la composición química promedio (recuadro rojo) de los alimentos comerciales que conforman el CFA-UP, partiendo como ejemplo de los quesos de pasta dura (recuadro violeta), cuya composición se obtiene a partir de los rótulos nutricionales de productos comercializados de diferentes marcas (recuadro verde). Kcal totales: kilocalorías totales; g: gramos.

3.2. Validación relativa del cuestionario de frecuencia alimentaria.

3.2.1. Diseño y configuración del estudio.

Para validar CFA-UP se llevó a cabo un estudio transversal analítico, utilizando como método de referencia un registro alimentario autoadministrado de tres días no consecutivos (RA-3d) ¹⁸⁴.

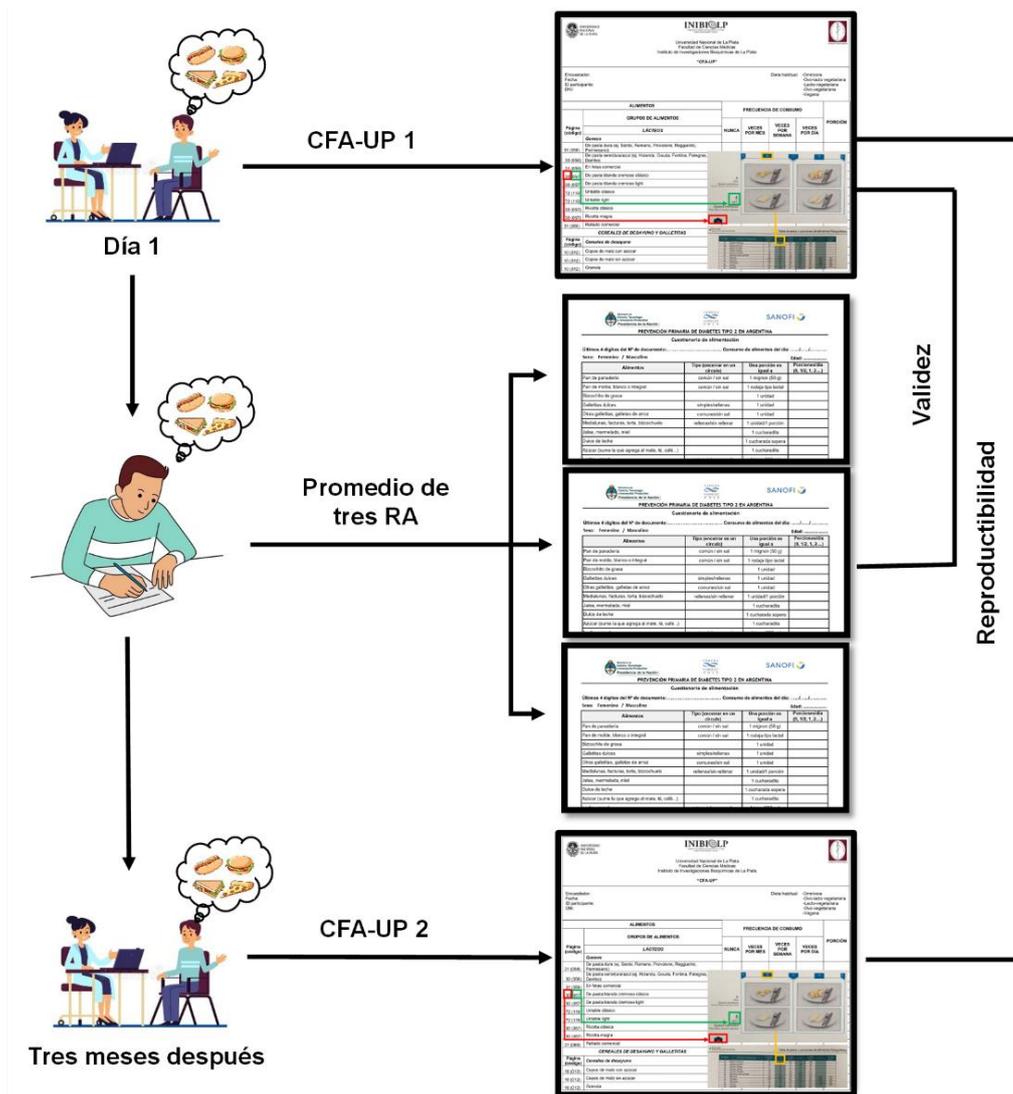
El reclutamiento de voluntarios se realizó entre los meses de octubre de 2018 y enero de 2019 en la ciudad de La Plata. La recolección de datos se llevó a cabo durante dos entrevistas. En la primera, los voluntarios respondieron CFA-UP (CFA-UP1), reportaron su edad y sexo y se les realizó una encuesta para determinar el nivel socioeconómico y una evaluación antropométrica, a partir de la cual se calculó el IMC. En los días martes, jueves y sábado subsiguientes a la primera entrevista, completaron y enviaron el RA-3d. Al cabo de tres meses asistieron a la segunda entrevista, en la que respondieron el CFA-UP nuevamente (CFA-UP2). La validez del CFA-UP se estimó comparando la ingesta de energía y nutrientes obtenida a partir del CFA-UP1 y el RA-3d, mientras que la reproductibilidad se estimó comparando los datos obtenidos a partir del CFA-UP1 y el CFA-UP2 (Figura 3.3).

3.2.2. Muestreo y tamaño muestral.

El muestreo fue no probabilístico voluntario a través de una convocatoria abierta por redes sociales. Participaron del estudio aquellos sujetos que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: adultos aparentemente sanos de ambos sexos, de 19 a 64 años, residentes en la ciudad de La Plata o sus alrededores. Se excluyeron del estudio las personas embarazadas o en período de lactancia.

Para estimar el tamaño muestral requerido se utilizó el método descrito por Kac et al. ¹⁷⁸, empleando un nivel de significancia estadística (α) bilateral de 0,01, un poder de estimación del 80% ($\beta= 0,20$) y un coeficiente de correlación esperado (R) de 0,40. Previendo un 15% de posibles pérdidas de información durante la ejecución del estudio, se obtuvo como necesario un número de 80 individuos para participar del mismo.

Figura 3.3. Configuración del estudio de validación del CFA-UP.



CFA-UP 1: cuestionario de frecuencia alimentaria realizado al inicio del estudio; CFA-UP 2: cuestionario de frecuencia alimentaria realizado luego de tres meses de iniciado el estudio; RA: registro alimentario.

3.2.3. Variables.

A partir del CFA-UP y de la tabla de composición química, se construyó una planilla de cálculo que permitió obtener las siguientes variables de salida: ingesta usual de energía total (Kcal/día), carbohidratos (g/día), azúcares totales (g/día), azúcares libres (g/día), proteínas (g/día), grasas totales (g/día), ácidos grasos saturados (g/día), ácidos grasos monoinsaturados (g/día), ácidos grasos poliinsaturados (g/día), colesterol (mg/día) y fibra (g/día). La ingesta de cada alimento, se obtuvo multiplicando la frecuencia de consumo por el tamaño de la porción del alimento expresado en gramos por día, obtenido a partir de la guía visual utilizada como soporte durante la entrevista ¹⁸⁰. Cuando los individuos

refirieron frecuencias semanales, el resultado se dividió por 7 días, mientras que cuando manifestaron frecuencias mensuales, el resultado se dividió por 30 días. Asimismo, teniendo en cuenta a los productos alimenticios clasificados como UP según el sistema NOVA y su composición química relevada a partir de los rótulos nutricionales, se calculó el porcentaje de la energía total proveniente de los mismos (% Kcal totales). La ingesta diaria promedio de nutrientes resultante del RA-3d, se calculó automáticamente mediante la utilización de un software específico desarrollado para tal fin (<https://www.nutriquid.cenexa.org/>). Para calcular el índice de nivel socioeconómico se realizó la encuesta desarrollada por la Asociación Argentina de Marketing en el año 2002¹⁸⁵. Para calcular el índice se tiene en cuenta la cantidad de personas que aportan al hogar, la posesión de bienes y servicios, el tipo de atención médica y el nivel educativo del principal sostén del hogar. De esta forma las personas fueron categorizadas como pertenecientes al nivel socioeconómico “bajo” (puntaje desde 0 a 28 inclusive) o “medio-alto” (puntaje desde 29 hasta 100). En relación con la evaluación antropométrica, ésta incluyó la medición de la talla en centímetros, con un estadiómetro de pared con cinta métrica de metal inextensible, marca Seca 206; y la determinación del peso en kg y del índice de masa corporal (kg/m^2), a través una balanza de bioimpedancia Omron HBF-514C^{14,20}.

3.2.4. Análisis estadístico.

La validez relativa de CFA-UP se evaluó mediante diferentes pruebas estadísticas¹⁸⁶, utilizando los softwares SSPS-25 y R-4.1.1. Las variables cuantitativas continuas que no presentaron una distribución normal se transformaron logarítmicamente y, a su vez, se eliminaron los datos atípicos. Para facilitar la interpretación de resultados se presentaron las medias con su desvió estándar sin transformar. Para evaluar la asociación entre métodos, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson (r) para la ingesta de energía total y nutrientes. En base a la bibliografía, se consideró que la asociación fue buena cuando el r fue $\geq 0,50$, aceptable cuando osciló entre $0,20-0,49$ y regular cuando fue $< 0,20$ ¹⁸⁷. La concordancia a nivel individual se evaluó mediante clasificación cruzada (resultado bueno $\geq 50\%$ en el mismo tercil y $\leq 10\%$ en el tercil opuesto, resultado regular $\leq 50\%$ en el mismo tercil y $\geq 10\%$ en el tercil opuesto) y el cálculo del coeficiente kappa ponderado (resultado bueno $\geq 0,61$, resultado aceptable $0,20-0,60$, resultado regular $< 0,20$)¹⁸⁷. La concordancia a nivel grupal se evaluó por medio de la prueba t pareada y del

cálculo de la diferencia porcentual media ¹⁸⁷. La detección de sesgos se efectuó mediante el análisis de Bland-Altman adoptando criterios reportados previamente ¹⁸⁸. Brevemente, cuando las diferencias entre métodos fueron de aproximadamente un desvío estándar del promedio de la ingesta de nutrientes del RA-3d, la concordancia se consideró buena, mientras que se consideró bastante buena cuando las diferencias entre métodos fueron de aproximadamente dos desvíos estándar. La reproductibilidad entre el CFA-UP1 y el CFA-UP2 se evaluó a través del cálculo del r , del coeficiente de correlación intraclass (CCI) ¹⁸⁹ y del análisis de la prueba t pareada bilateral.

3.3. Rol del polimorfismo rs9939609 del gen FTO en la ingesta alimentaria y su interacción con variables nutricionales sobre fenotipos asociados a obesidad.

3.3.1. Diseño y configuración del estudio.

Se realizó un estudio transversal analítico. El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas. El reclutamiento de voluntarios se realizó entre febrero de 2019 y febrero de 2020 en la ciudad de La Plata y alrededores. La recolección de datos se realizó luego de la firma voluntaria del consentimiento informado mediante una entrevista, realizada en un cuarto acondicionado en el Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata, INIBIOLP, situado en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata. Se obtuvieron datos personales, socioeconómicos, demográficos, se realizó una evaluación antropométrica y se respondieron cuestionarios de ingesta alimentaria (CFA-UP) y de comer emocional. En última instancia, se recolectó una muestra de saliva para la obtención del genotipo (Figura 3.4).

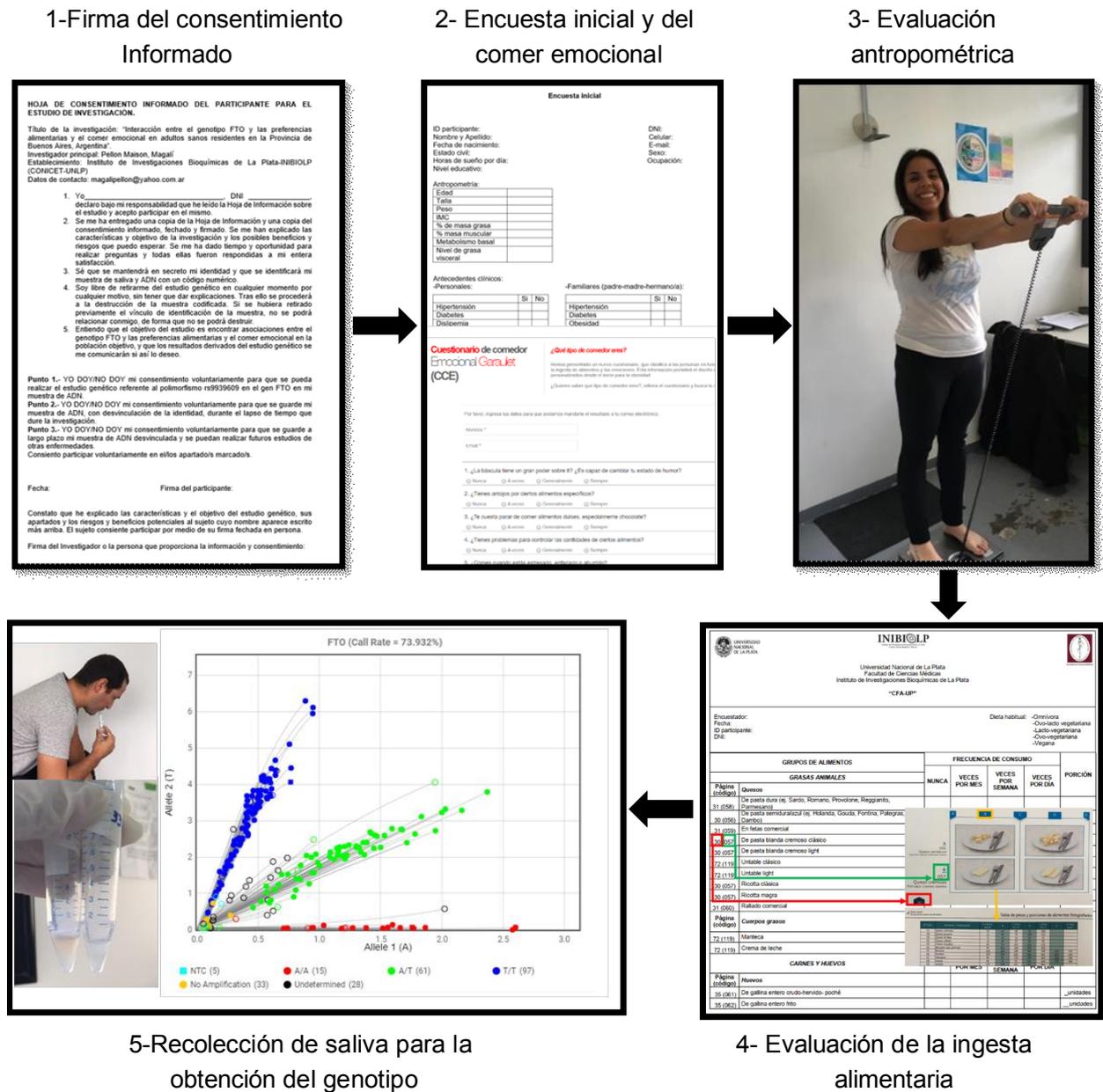
3.3.2. Muestreo y tamaño muestral.

Se realizó un muestreo no probabilístico voluntario a través de una convocatoria abierta por las redes sociales Instagram y Facebook, utilizando un protocolo aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (Protocolo aprobado N° 46, año 2018). A los interesados en participar se les informó

sobre el estudio, se les leyó y explicó el consentimiento informado, el cual firmaron de forma totalmente voluntaria para expresar su acuerdo de participación y su autorización para publicar los resultados, con la aclaración de su derecho a retirarse de la investigación en cualquier momento. A cada uno de los participantes se les asignó un código único de identificación con el fin de anonimizar la información personal y preservar su derecho a la privacidad. Participaron de la investigación aquellas personas que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: adultos aparentemente sanos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 19 y 64 años, residentes en la ciudad de La Plata y alrededores; y aquellas que no se encontraron en ninguna de las siguientes condiciones: embarazo y/o lactancia, padecimiento de cualquier enfermedad infecto-contagiosa, enfermedades físicas o psíquicas invalidantes, con diagnóstico de cáncer o enfermedad de Cushing o personas que hayan cambiado sus hábitos alimentarios en el último año.

Utilizando el software OpenEpi, se estimó para el presente estudio transversal un tamaño muestral de 142 participantes, para detectar una diferencia del 20% en la ingesta alimentaria o adherencia a patrones entre portadores del alelo A para el genotipo en FTO y homocigotas TT, basado en la frecuencia del alelo minoritario A, con un intervalo de confianza del 95% bilateral y un poder estadístico del 80% ^{190,191}.

Figura 3.4. Configuración de la entrevista realizada a los participantes del estudio.



3.3.3. Variables.

Mediante la encuesta inicial (Anexo II) se obtuvieron datos socioeconómicos y demográficos que comprendieron las variables edad, sexo, nivel educativo y nivel socioeconómico. A su vez, se recolectaron datos sobre antecedentes clínicos familiares y personales, nivel de actividad física, horas de sueño por día y nivel de descanso. De acuerdo con los Descriptores en Ciencias de la Salud (<https://decs.bvsalud.org/es/>), los individuos se dividieron según la edad en “Adultos” (≤ 44 años) y “Personas de mediana edad” (≥ 45 años) y según el sexo en “Femenino” y “Masculino”. Con relación al nivel

educativo se interrogó sobre el máximo nivel académico completo, por lo que los individuos se categorizaron teniendo en cuenta el nivel “primario”, “secundario”, “terciario” o “universitario” completo. Para calcular el índice de nivel socioeconómico se realizó la encuesta desarrollada por la Asociación Argentina de Marketing en el año 2002 ¹⁸⁵. El nivel de descanso se consideró 7 o más horas de sueño por día como “Adecuado” y menos de 7 horas como “Insuficiente” y más de 9 horas como “Excesivo” ¹⁹². En relación al nivel de actividad física, se dividió a los individuos en “Activos” y “Sedentarios” de acuerdo con los criterios de la OMS ¹⁹³. Se consideraron activos aquellos individuos que realizaron 150 minutos semanales o más de ejercicio aeróbico moderado, o 75 minutos semanales o más de ejercicio intenso, o una combinación equivalente de actividades moderadas e intensas; y sedentarios a aquellos sujetos que realizaron menos de 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico moderado, o menos 75 minutos semanales de ejercicio intenso. La evaluación de la ingesta emocional se realizó a través de la versión en línea del “Cuestionario de Comedor Emocional”, validado por Garaulet et al. ¹⁹⁴ (versión online del cuestionario disponible en: <https://www.garaulet.com/cuestionario-emocional/>). El tipo de comedor se dividió en las categorías “Comedor no emocional”, cuando la puntuación obtenida por medio del cuestionario fue entre 0 y 10 inclusive, y en “Comedor emocional”, cuando el puntaje alcanzado fue entre 11 y 30 inclusive ¹⁹⁴.

La evaluación antropométrica incluyó la medición de la talla en centímetros, con un estadiómetro de pared con cinta métrica de metal inextensible, marca Seca 206; y la determinación del peso en kg, índice de masa corporal (kg/m^2), porcentaje de masa grasa, nivel de grasa visceral y porcentaje de masa muscular, a través del método de bioimpedancia (balanza de bioimpedancia de 4 contactos y 8 sensores Omron HBF-514C) ^{14,20}. Para la correcta realización de la bioimpedancia se siguieron las normas estándar y, para ello se tuvieron los recaudos de que los brazos y las piernas del individuo a evaluar se encontraran ligeramente separados, de manera que no toquen los lados del tronco ni los muslos. A su vez, se tuvo en cuenta que tanto el individuo como el instrumento de medición se encontraran aislados de cualquier objeto metálico. El sujeto podía encontrarse vestido, con la excepción de medias y zapatos y debía encontrarse con la vejiga totalmente vacía. Para mediciones de cuerpo completo mediante técnica de cuatro u ocho electrodos, las medidas de impedancia deben ser tomadas luego de un ayuno de dos horas y por lo menos 8 horas después de un ejercicio fuerte u otros factores que puedan afectar la hidratación ^{195,196}. Por este motivo, se citó a los voluntarios por la

mañana, teniendo en cuenta que cumplan con todos los requisitos anteriormente detallados. El estado nutricional, de acuerdo con el valor de IMC, se categorizó en “Normopeso”, cuando el IMC se comprendió entre 18,5 y 24,99 kg/m², “Sobrepeso”, cuando el IMC se comprendió entre 25 y 29,99 kg/m², y “Obesidad” cuando el IMC fue ≥ 30 kg/m² ^{1,2}. El porcentaje de masa grasa y el nivel de grasa visceral se dividió en “Normal” y “Alto”; y el porcentaje de masa muscular se clasificó en “Bajo” y “Normal” (Tablas 3.1, 3.2 y 3.3) ^{197,198}.

Tabla 3.1. Porcentaje (%) de grasa corporal según sexo y edad.

Sexo	Edad	% de grasa corporal	
		Normal	Alto
Femenino	20-39	<21,0-32,9	$\geq 33,0$
	40-59	<23,0-33,9	$\geq 34,0$
	60-79	<24,0-35,9	$\geq 36,0$
Masculino	20-39	<8,0-19,9	$\geq 20,0$
	40-59	<11,0-21,9	$\geq 22,0$
	60-79	<13,0-24,9	$\geq 25,0$

Fuente: Valores extraídos de Gallegher et al., 2000 ¹⁹⁸.

Tabla 3.2. Porcentaje (%) de músculo esquelético según edad y sexo.

Sexo	Edad	% de músculo esquelético	
		Bajo	Normal
Femenino	20-39	<24,3	$\geq 24,3$
	40-59	<24,1	$\geq 24,1$
	60-79	<23,9	$\geq 23,9$
Masculino	20-39	<33,3	$\geq 33,3$
	40-59	<33,1	$\geq 33,1$
	60-79	<32,9	$\geq 32,9$

Fuente: Valores extraídos de Omron Healthcare ¹⁹⁷.

Tabla 3.3. Interpretación de los resultados del nivel (valores relativos) de grasa visceral.

Nivel	Interpretación
≤ 9	Normal
≥ 10	Alto

Fuente: Valores extraídos de Omron Healthcare ¹⁹⁷.

La evaluación de la ingesta alimentaria se realizó utilizando CFA-UP, validado para este estudio. A partir del mismo se obtuvieron como variables de salida para el análisis: la ingesta de kilocalorías diarias, así como el porcentaje, y la cantidad en gramos diarios consumidos de carbohidratos, azúcares totales, azúcares libres, proteínas, grasas totales, ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados, colesterol y fibra. A su vez, para analizar los datos mediante el enfoque de patrones alimentarios, los grupos de alimentos fueron reagrupados en las siguientes categorías: “leche y yogur”, “grasas animales”, “carnes y huevos”, “carnes procesadas”, “comidas populares”, “vegetales no feculentos”, “frutas”, “pan, granos refinados y vegetales feculentos”, “granos enteros y legumbres”, “productos de panadería, pastelería y galletitas”, “dulces y postres”, “aceites vegetales”, “bebidas alcohólicas”, “snacks dulces y salados”, “bebidas e infusiones azucaradas”, “bebidas endulzadas artificialmente”, y “agua e infusiones sin endulzar”. Se calcularon los gramos diarios consumidos de cada uno éstos. Adicionalmente, en concordancia con el Modelo de Perfil de Nutrientes de la OPS ⁴², se clasificó a los UP en ricos en azúcares, ricos en grasas y ricos en azúcares y grasas. Por último, la muestra de saliva para la posterior extracción del ADN y genotipificación fue recolectada por el mismo participante en un tubo Falcon de 15 ml totalmente estéril, luego de la higienización de la cavidad bucal con agua. Para la extracción de ADN a partir de la muestra de saliva, se utilizó un protocolo optimizado del kit comercial DNeasy para sangre y tejidos de la compañía Qiagen, mediante el cual se logró la obtención de 5 µg de ADN a partir de 2 ml de saliva, con un alto grado de pureza. Para almacenar la muestra, cada participante fue identificado con un # seguido por un número. La genotipificación para el polimorfismo rs9939609 (T/A) del gen FTO se realizó mediante la técnica de discriminación alélica por PCR en tiempo real (equipo StepOne de Termofisher Scientific), utilizando sondas Taqman de Applied Biosystems, mediante la cual se obtuvo el genotipo de cada participante: TT, AT o AA. Los modelos de herencia que se utilizaron para el análisis de los datos fueron el codominante, cuando se compararon los genotipos heterocigota y homocigota para el alelo menos frecuente con el genotipo homocigota para

el alelo más frecuente (TT vs. AT vs. AA), considerando que cada genotipo proporciona un riesgo distinto de enfermedad; y el modelo dominante, cuando se comparó a los portadores del alelo A con los homocigotas más frecuentes (AT+AA vs. TT), teniendo en cuenta que tanto los portadores de una sola copia del alelo A como los portadores de las dos copias de este alelo presentan el mismo riesgo de enfermedad ^{96,199}.

3.3.4. Análisis estadístico.

3.3.4.1. Estudio de la frecuencia alélica y genotípica del SNP rs9939609 del gen FTO en la población en estudio y comparación de las variables sociodemográficas, antropométricas y de estilo de vida entre genotipos.

El análisis estadístico se realizó utilizando los softwares SSPS Statistics 25 y R-4.2.0. En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo de variables sociodemográficas y de estilo de vida, de la ingesta alimentaria y del estado nutricional de la muestra. Para determinar si las variables cuantitativas presentaban una distribución simétrica se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov, considerándose una distribución normal cuando los valores p fueron $>0,05$ y una distribución asimétrica cuando los valores p fueron $<0,05$ ²⁰⁰. Las variables cuantitativas continuas que no presentaron una distribución simétrica se transformaron logarítmicamente o por medio de raíz cuadrada para la ejecución de los posteriores análisis estadísticos, verificándose la normalización de estas, y se eliminaron los datos atípicos. Para facilitar la interpretación de resultados, las variables cuantitativas se presentaron a través de la media o mediana y su desviación estándar y su mínimo y máximo y/o rango intercuartílico, mientras que las variables categóricas se analizaron por medio de porcentajes.

Se estimaron las frecuencias alélicas y genotípicas para el SNP rs9939609 ubicado en el gen FTO, y mediante el test χ^2 se determinó si las mismas se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg. En este sentido, la obtención de valores p $<0,05$ indican que las frecuencias genotípicas observadas son significativamente distintas de las predichas para una población en equilibrio, y por lo tanto la muestra no se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg, mientras que valores p $\geq 0,05$ indican que las frecuencias genotípicas observadas no son significativamente diferentes de las de una población en equilibrio, por lo que la muestra se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg ²⁰¹. A su vez, utilizando el test χ^2 , se determinó la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas

entre las frecuencias alélicas de la población americana y europea en el Proyecto 1000 Genomas y del presente estudio. Los valores $p \geq 0,05$ indican que las frecuencias alélicas observadas no son significativamente diferentes de las de la muestra del Proyecto 1000 Genomas.

Para comparar el IMC, los porcentajes de masa grasa y masa muscular y el nivel de grasa visceral entre genotipos según el modelo dominante y codominante, se emplearon las pruebas t-test y análisis de la varianza (ANOVA) unifactorial, respectivamente. La comparación de variables categóricas se realizó mediante el análisis de regresión logística, el cual se ajustó por las variables de confusión edad, sexo, nivel de actividad física y estado nutricional. En el caso de tratarse del análisis de alguna de estas como variable dependiente, se utilizó como variables confusoras a las tres restantes. La razón de posibilidad de presentar exceso de peso (sobrepeso + obesidad), obesidad, porcentaje de masa grasa o nivel de grasa visceral altos, y porcentaje de masa muscular bajo versus la posibilidad de no presentar dichos fenotipos en los portadores del alelo de riesgo A en comparación con el genotipo TT, se determinó mediante la obtención del Odds Ratio (OR) de Prevalencia con su correspondiente intervalo de confianza del 95% y nivel de significancia estadística (valor p), utilizando tanto el modelo dominante como codominante. Se establecieron asociaciones estadísticamente significativas cuando los valores p fueron $<0,05$.

3.3.4.2. Comparación de la ingesta de nutrientes, grupos de alimentos y de la adherencia a los patrones alimentarios entre genotipos.

La comparación de la ingesta de energía total, nutrientes y grupos de alimentos en función del genotipo se determinó mediante las pruebas de t-test y regresión lineal. Tal como se detalló anteriormente, si bien se normalizaron mediante raíz cuadrada o logaritmo natural aquellas variables que no presentaron distribución asimétrica, para facilitar la interpretación de resultados se presentaron las medias con su desvió estándar o las medianas con el rango intercuartílico de las variables sin transformar. La ingesta de nutrientes se analizó como porcentaje de energía total diaria y en gramos o miligramos ajustados por la energía total, y la ingesta de grupos de alimentos se analizó en gramos o mililitros diarios y como porcentaje de la energía total. El ajuste de los gramos de nutrientes se realizó mediante el método Willet²⁰², utilizando un modelo de regresión lineal

(variable dependiente: ingesta de nutriente; variable independiente: ingesta energética) y la siguiente fórmula: $\text{Ingesta ajustada} = (\text{Ingesta observada} - E_p) + E_g$; siendo $E_p = \beta_0 + (\beta_1 \times \text{energía consumida por el participante})$, y $E_g = \beta_0 + (\beta_1 \times \text{energía media consumida por el total de la muestra})$. Por un lado, por medio de las pruebas t-test, y empleando un modelo dominante, se estableció si las diferencias de las medias de las variables cuantitativas continuas estudiadas eran estadísticamente significativas (valor $p < 0,05$) entre los portadores del alelo de riesgo A y los homocigotas más frecuentes TT. Adicionalmente, se utilizó regresión lineal para ajustar por las variables confusoras edad, sexo, nivel de actividad física, IMC y energía total.

La identificación y la caracterización de los principales patrones alimentarios de la muestra general y de la misma estratificada en dos submuestras según el genotipo en FTO (portadores del alelo A y homocigotas TT), se realizó mediante ACP²⁰³. Para la ejecución de dicho análisis se utilizaron los gramos de grupos de alimentos consumidos por día, los cuales fueron normalizados previamente mediante raíz cuadrada y estandarizados²⁰⁴. La evaluación global del método factorial se realizó mediante el test de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) y la prueba de esfericidad de Barlett, considerándose los valores de KMO global $\geq 0,5$ y el valor p de la prueba de Barlett $< 0,05$ adecuados para la realización del ACP²⁰⁵. La selección de componentes principales se generó utilizando como criterio una adaptación al criterio de Kaiser, introducida en diversos estudios nutricionales poblacionales, que consiste en la retención de aquellos componentes que presentan valores Eigen iguales o superiores a 1,2²⁰⁵. Para simplificar la estructura y mejorar la interpretación de los componentes principales, los cuales hacen referencia a los patrones alimentarios, se aplicó la rotación ortogonal Varimax sobre la matriz de cargas²⁰⁵. La descripción de cada uno de los patrones se realizó considerando significativas aquellas cargas de los grupos de alimentos que presentaron valores $\geq 0,30$ en valores absolutos²⁰⁵. Es por ello, que para representar la adherencia a los diferentes patrones alimentarios se calcularon puntuaciones para cada participante mediante la suma de la ingesta observada normalizada y estandarizada, multiplicada por el coeficiente de correlación de cada grupo de alimentos perteneciente a los distintos patrones. Adicionalmente, se crearon las variables categóricas “Baja adherencia” y “Alta adherencia” a los diferentes patrones alimentarios, dividiendo las puntuaciones según la media. Para correlacionar las puntuaciones de adherencia de los participantes a cada uno de los patrones alimentarios con la ingesta de nutrientes ajustada por la energía total se utilizó el coeficiente de

correlación parcial ²⁰⁶. Con relación a su interpretación, los valores $\geq 0,50$ indican la existencia de una correlación buena, los valores 0,20-0,49 una correlación aceptable, y aquellos $<0,20$ indican la inexistencia de correlación lineal; asimismo, los valores con signo negativo indican que a medida que aumenta una variable la otra disminuye, mientras que los valores de signo positivo indican que a medida que aumenta una variable, también lo hace la otra. A su vez, se empleó el método de regresión logística múltiple con la obtención del Odds Ratio (OR) de Prevalencia para determinar la razón de posibilidad de tener una adherencia alta a los patrones alimentarios versus de no tener una adherencia alta en función del genotipo en FTO. En dicho modelo, ajustado por edad, sexo, nivel de actividad física, IMC y energía total, se utilizó la variable categórica de adherencia a los patrones alimentarios como variable dependiente y el modelo genético de herencia dominante y codominante como variable independiente. Se consideraron estadísticamente significativas aquellas asociaciones que presentaron valores $p < 0,05$.

*3.3.4.3. Estudio de la interacción gen*nutriente, gen*alimento y gen*patrones alimentarios*

La evaluación del efecto que ejerce ingesta de nutrientes, alimentos y la adherencia a los diferentes patrones alimentarios sobre el IMC, el porcentaje de masa grasa y de masa muscular y el nivel de grasa visceral en función del genotipo en FTO, se generó mediante dos tipos de análisis estadísticos: ANOVA multifactorial con interacción, y regresión lineal múltiple.

Para el análisis de ANOVA multifactorial con interacción se tomaron como variables dependientes al IMC, a los porcentajes de masa grasa y masa muscular y al nivel de grasa visceral; como factores potenciales de diseño a la ingesta de nutrientes (% de la energía total y gramos o miligramos ajustados por la energía total) y grupos de alimentos (gramos o mililitros por día y % de la energía total) y a la adherencia a los patrones alimentarios, todos ellos divididos por la media o la mediana en las categorías “Baja adherencia” y “Alta adherencia”, y al genotipo, el cual fue analizado mediante el modelo codominante (AA vs. AT vs. TT); el modelo incluyó como variable independiente el término de interacción entre la ingesta de nutrientes o grupos de alimentos o la adherencia al patrón alimentarios y el genotipo. El modelo se ajustó por edad, sexo, nivel de actividad física, horas de sueño por día y energía total, excluyendo a este último factor perturbador cuando se analizó la

ingesta de nutrientes en gramos ajustados por la energía total. El análisis de cada modelo se realizó considerando la significancia del término de interacción y de cada una de las combinaciones posibles para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey del término de interacción ingesta*genotipo. Los valores $p < 0,05$ permiten corroborar la existencia de una diferencia significativa en el IMC, el porcentaje de masa grasa, masa muscular o en el nivel de grasa visceral en función del nivel ingesta de nutrientes o grupos de alimentos o adherencia a los patrones alimentarios según el genotipo.

En el análisis de regresión lineal múltiple, se incluyeron como variables dependientes al IMC transformado logarítmicamente, y a los porcentajes de masa grasa y masa muscular y al nivel de grasa visceral transformados por medio de raíz cuadrada; como covariables a la ingesta de nutrientes (% de la energía total y gramos o miligramos ajustados por la energía total) y grupos de alimentos (gramos o mililitros por día y % de la energía total) y a las puntuaciones de adherencia a los patrones alimentarios; como factor potencial de diseño al genotipo, el cual fue analizado a través del modelo codominante (TT vs. AT vs. AA); adicionalmente, se agregó como regresor el término de interacción entre la ingesta de nutrientes o grupos alimentos o las puntuaciones de la adherencia a los patrones alimentarios y el genotipo. El ajuste del modelo se realizó por las variables edad, sexo, nivel de actividad física, horas de sueño por día y energía total, excluyendo a este último factor perturbador cuando se analizó la ingesta de nutrientes en gramos ajustados por energía. El análisis de cada modelo se realizó considerando la significancia del término de interacción para determinar si la influencia que tiene la ingesta de nutrientes o grupos de alimentos o la adherencia a los patrones alimentarios sobre el IMC, el porcentaje de masa grasa, masa muscular o el nivel de grasa visceral es significativamente diferente (valor $p < 0,05$) de acuerdo con el genotipo en FTO. A su vez, se consideró la significancia de los efectos individuales de la ingesta de nutrientes o grupos de alimentos o la adherencia a los patrones alimentarios según el genotipo, para determinar si cada una de las pendientes correspondientes a los distintos genotipos eran distintas de cero (valor $p < 0,05$).

4. RESULTADOS

4.1. Validación relativa del cuestionario de frecuencia alimentaria.

Los resultados del primer objetivo específico de la presente tesis doctoral fueron publicados en la “Revista Española de Nutrición Humana y Dietética”²⁰⁷.

4.1.1. Análisis descriptivo de la población en estudio.

Se reclutaron 80 voluntarios, de los cuales 77 completaron todos los datos, siendo el 53,3% mujeres y el 46,7% hombres, con edad promedio de 34 ± 12 años. La totalidad de los voluntarios pertenecieron al nivel socioeconómico medio-alto. El IMC promedio de la muestra fue $25,9 \pm 4,7$ kg/m², con un mínimo de 18,1 kg/m² y un máximo de 39,8 kg/m²; presentando el 49,4% de los participantes normopeso, el 33,7% sobrepeso y el 16,9% obesidad.

La ingesta de energía total promedio fue de 2179 ± 541 kcal/d. El consumo de carbohidratos fue de $44 \pm 13,6$ % de la energía total diaria consumida, con un mínimo de 33,2 % y un máximo de 58,9 %; la ingesta de proteínas fue de $16 \pm 3,8$ %, con un mínimo de 9,7 % y un máximo de 20,8 %; y la de grasas totales fue de 40 ± 12 % con un mínimo de 26,6 % y un máximo de 49,8 %. A su vez, los ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados representaron un $13 \pm 4,5$ % (mín-máx: 7,9-19,7 %), $14 \pm 4,5$ % (mín-máx: 9,5-18,5 %) y $8 \pm 3,3$ % (mín-máx: 3,8-19,8 %) de la energía total diaria, respectivamente. En relación con la ingesta de azúcares, el consumo de azúcares totales fue de $16,4 \pm 6,6$ % de la ingesta usual de energía total, con un valor mínimo de 7,8 % y un valor máximo de 38,5 %, mientras que el de azúcares libres fue de $9,3 \pm 5,4$ %, con un valor mínimo de 3,2 % y un valor máximo de 36,4 %. El consumo de UP representó el $35,3 \pm 12,4$ % de la ingesta usual de energía total, con un mínimo de 8,7 % y un máximo de 61,9 %.

4.1.2. Validez relativa del cuestionario de frecuencia alimentaria.

En la Tabla 4.1.1, se muestran los datos de asociación y concordancia a nivel individual. El coeficiente de correlación de Pearson osciló entre 0,29 y 0,89, lo que significa un resultado aceptable para colesterol, y un resultado bueno para energía total y el resto de los nutrientes. La clasificación cruzada de los participantes en terciles fue precisa, excepto para la ingesta de proteínas. Los coeficientes kappa ponderados fueron aceptables para la ingesta de nutrientes y bueno para la ingesta de energía total.

Los resultados de concordancia a nivel de grupo se muestran en la Tabla 4.1.2. Los valores p obtenidos en las pruebas t indican que las ingestas promedio fueron diferentes, excepto para las proteínas y los ácidos grasos saturados. Sin embargo, las diferencias porcentuales fueron mayores al 20% únicamente para los carbohidratos, los ácidos grasos poliinsaturados y la fibra. Por otra parte, se realizó el análisis de Bland-Altman para evaluar la presencia, dirección y tamaño del sesgo. Los resultados se detallan en la Tabla 4.1.3 y en la Figura 4.1.1. La concordancia fue buena para la energía total, carbohidratos, grasas totales, ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, y bastante buena para fibra y proteínas. En el caso de los carbohidratos, se observó un sesgo positivo; mientras que, en el caso de las grasas totales, los ácidos grasos monoinsaturados y los ácidos grasos poliinsaturados se observó un sesgo negativo. Para la fibra, el sesgo fue positivo y proporcional a la ingesta promedio. Para determinar cuáles alimentos contribuyeron a los mencionados sesgos, se compararon las ingestas promedio de grupos de alimentos clasificados en categorías similares en el CFA y el RA-3d. Mediante el cálculo de la diferencia porcentual y la prueba t, se determinó que el CFA-UP sobreestima la ingesta de leche y yogur, pan y galletitas, frutas, vegetales y endulzantes, dulces y mermeladas y subestima la ingesta de huevos, carnes frescas, grasas y frutos secos y semillas. Los resultados se presentan en la Tabla 4.1.4.

Tabla 4.1.1. Ingesta media de energía y nutrientes y validez relativa a nivel individual.

	CFA-UP1 (media ± DE)	RA-3d (media ± DE)	r	Clasificación cruzada		Coeficiente kappa ponderado
				En el mismo tercil (%)	En el tercil opuesto (%)	
Energía total (Kcal/d) ^a	2179 ± 541	2097 ± 570	0,89 **	79,7	0,0	0,77 ***
Carbohidratos (g/d) ^a	239 ± 74	194 ± 65	0,78 **	63,8	0,0	0,60 ***
Proteínas (g/d) ^a	88 ± 21	91 ± 24	0,64 **	43,8	3,1	0,33 **1
Grasas totales (g/d)	96 ± 29	105 ± 35	0,76 **	61,3	1,6	0,54 ***
AGS (g/d)	32 ± 11	33 ± 12	0,63 **	55,9	8,5	0,41 ***
AGMI (g/d)	34 ± 11	37 ± 14	0,69 **	58,1	1,6	0,51 ***
AGPI (g/d)	19 ± 8	26 ± 12	0,62 **	62,3	4,9	0,52 ***
Colesterol (mg/d) ^a	405 ± 196	392 ± 175	0,29 *	52,7	12,7	0,31 **1
Fibra (g/d) ^a	23 ± 10	13 ± 6	0,64 **	50,8	7,9	0,36 ***

Kcal/d: kilocalorías por día; g/d: gramos por día; AGS: ácidos grasos saturados; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; mg/d: miligramos por día; CFA-UP1: cuestionario de frecuencia alimentaria al inicio del estudio; DE: Desvío estandar; RA-3d: registro alimentario de tres días; r: Coeficiente de correlación de Pearson; ** la correlación es significativa a un nivel de 0,01 (bilateral); * la correlación es significativa a un nivel de 0,05 (bilateral); *** valor p <0,001; **1 valor p <0,01. ^a datos transformados logaritmicamente.

Tabla 4.1.2. Validez relativa entre el CFA-UP1 y el RA-3d a nivel de grupo.

	Prueba t pareada (valor p)	Diferencia porcentual media (%)
Energía total (Kcal/d)	0,001	5,96
Carbohidratos (g/d)	<0,001	22,00
Proteínas (g/d)	0,523	-0,55
Grasas totales (g/d)	0,005	-5,38
AGS (g/d)	0,104	-0,75
AGMI (g/d)	0,01	-4,83
AGPI (g/d)	<0,001	-21,30

Colesterol (mg/d)	0,032	14,20
Fibra (g/d)	<0,001	88,10

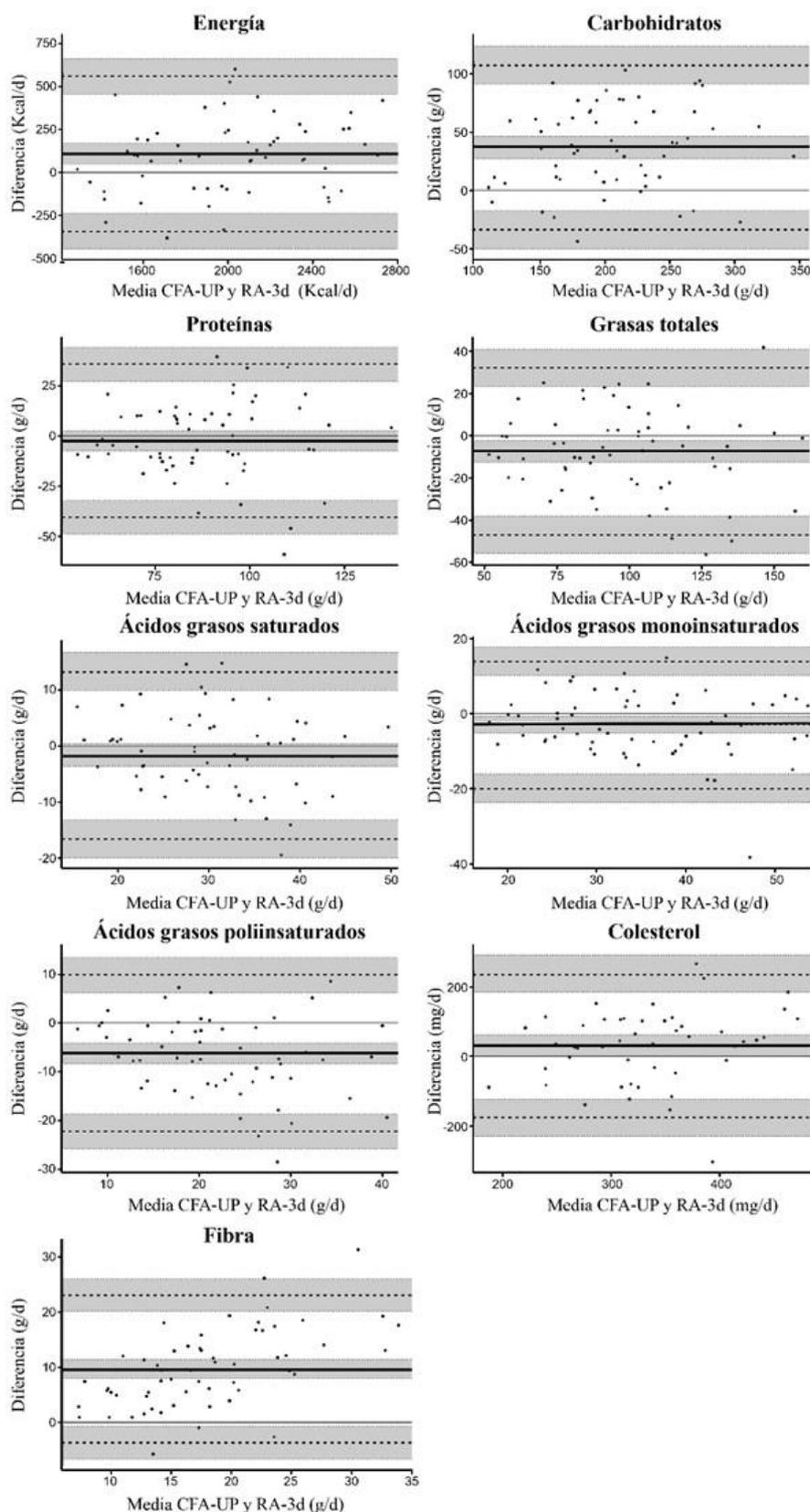
Kcal/d: kilocalorías por día; g/d: gramos por día; AGS: ácidos grasos saturados; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; mg/d: miligramos por día.

Tabla 4.1.3. Análisis de Bland-Altman entre el CFCA1 y el RA-3d.

	Media			Límite de acuerdo inferior			Límite de acuerdo superior		
	Media	IC 95%		Media	IC 95%		Media	IC 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior	Superior
Energía total (Kcal/d)	108,0	48,0	169,0	-342,0	-445,4	-238,0	558,0	454,6	662,0
Carbohidratos (g/d)	36,8	27,3	46,2	-33,8	-50,0	-17,5	107,3	91,1	123,6
Proteínas (g/d)	-2,3	-7,3	2,7	-40,5	-49,0	-32,0	35,9	27,4	44,4
Grasas totales (g/d)	-7,5	-12,6	-2,4	-47,2	-56,0	-38,4	32,2	23,4	41,0
AGS (g/d)	-1,6	-3,6	0,3	-16,6	-20,0	-13,2	13,3	9,9	16,7
AGMI (g/d)	-2,9	-5,1	-0,7	-19,8	-23,6	-16,1	14,0	10,2	17,8
AGPI (g/d)	-6,2	-8,3	-4,2	-22,2	-25,8	-18,6	9,8	6,2	13,3
Colesterol (mg/d)	31,3	0,5	62,2	-176,9	-230,0	-123,8	239,5	186,5	292,6
Fibra (g/d)	9,7	7,9	11,4	-3,8	-6,7	-0,8	23,1	20,1	26,0

Kcal/d: kilocalorías por día; g/d: gramos por día; AGS: ácidos grasos saturados; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; mg/d: miligramos por día; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Figura 4.1.1. Gráficos de Bland-Altman para la ingesta de energía total y nutrientes.



Líneas negras punteadas: límites de acuerdo superior e inferior al 95%; línea negra sólida: media; áreas grises sombreadas: intervalos de confianza del 95% para los límites de acuerdo y la media.

Tabla 4.1.4. Comparación de las ingestas promedio de grupos de alimentos clasificados en categorías similares en el CFA y el RA-3d.

Grupos de alimentos	Prueba t pareada (valor p)	Diferencia porcentual media (%)
Leche y Yogur	0,006	58,0
Pan y galletitas	<0,001	93,2
Productos de panadería	0,105	-15,1
Platos populares	0,001	-10,2
Huevos	<0,001	-53,0
Carnes frescas	<0,001	-29,3
Carnes procesadas	0,055	2,1
Cereales y legumbres	0,078	25,7
Vegetales	<0,001	212,0
Aceites	0,016	-9,0
Grasas	0,049	-65,1
Aderezos	0,741	-2,1
Frutas	<0,001	184,0
Frutos secos y semillas	0,042	-49,0
Endulzantes, dulces y mermeladas	0,017	54,2

4.1.3. Reproducibilidad del cuestionario de frecuencia alimentaria.

Los datos de reproducibilidad se presentan en la Tabla 4.1.5. El coeficiente de correlación de Pearson varió entre 0,58 y 0,76, lo que indica una correlación de moderada a muy fuerte. Los CCI obtenidos, se relacionan con una buena correlación para carbohidratos, azúcares totales, proteínas, grasas totales, ácidos grasos saturados, colesterol y fibra (CCI entre 0,75 y 0,9). Para la ingesta de energía total, ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados la concordancia fue moderada (CCI entre 0,5 y 0,75). Con respecto a la ingesta promedio de nutrientes, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre CFA-UP1 y CFA-UP2 y las diferencias porcentuales fueron menores al 10% en todos los casos.

Tabla 4.1.5. Reproducibilidad de CFA-UP1 vs. CFA-UP2.

	r	CCI	Prueba t pareada (valor p)	Diferencia porcentual media (%)
Energía total (kcal/d)	0,62***	0,75****1	0,056	-3,89
Carbohidratos (g/d)	0,72***	0,81****1	0,072	-3,45
Azúcares totales (g/d)	0,76***	0,84****1	0,005	-8,24
Proteínas (g/d)	0,71***	0,79****1	0,058	-3,09
Grasas totales (g/d)	0,73***	0,77****1	0,136	-4,14
AGS (g/d)	0,74***	0,83****1	0,017	-7,71
AGMI (g/d)	0,65***	0,65****1	0,022	-8,11
AGPI (g/d)	0,58***	0,73****1	0,792	2,36
Colesterol (mg/d)	0,61***	0,87****1	0,793	5,27
Fibra (g/d)	0,67***	0,90****1	0,457	6,12
Azúcares libres (% de la energía total)	0,71***	0,88****1	0,017	-8,25
Productos alimenticios ultraprocesados (% de la energía total)	0,69***	0,85****1	0,170	-3,60

Kcal/d: kilocalorías por día; g/d: gramos por día; AGS: ácidos grasos saturados; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; mg/d: miligramos por día; r: Coeficiente de correlación de Pearson; ** La correlación es significativa a un nivel de 0,001 (bilateral); CCI: coeficiente de correlación intraclase; ****1 valor p <0,001.

4.2. Rol del polimorfismo rs9939609 del gen FTO en la ingesta alimentaria y su interacción con variables nutricionales sobre fenotipos asociados a obesidad.

4.2.1. Análisis descriptivo de la población en estudio.

De los 207 voluntarios, un total de 173 completaron todos los datos necesarios para el análisis, de los cuales la totalidad cumplió con los criterios de inclusión, y no presentaron ninguna de las condiciones comprendidas dentro de los criterios de exclusión. La edad promedio de la muestra fue de $33,5 \pm 10,6$ años, siendo el mínimo de 19 y el máximo de 64 años. Del total de los participantes, un 43,9% fue de sexo femenino, mientras que un 56,1% de sexo masculino. Todos los voluntarios pertenecieron al nivel socioeconómico medio-alto, de los cuales un 28,1% manifestaron al nivel universitario completo como máximo nivel educativo alcanzado, un 10,5% el terciario completo, un 43,3% el secundario completo, y solo el 18,1% de la muestra manifestó alcanzar por completo el nivel primario.

Con relación al nivel de actividad física, de acuerdo con los criterios de la OMS, un 41,5% de la muestra fue "Sedentaria", mientras que un 58,5% se clasificó como "Activa". Las horas de sueño por día promedio de los participantes fueron de 7 ± 1 , siendo el mínimo de 4 horas por día y el máximo de 9 horas por día. Al analizar el nivel de descanso, se obtuvo que un 62,9% de la muestra presentó un nivel de descanso adecuado y un 37,1% un nivel de descanso insuficiente. Adicionalmente, un 62% de los voluntarios fueron "Comedores no emocionales", mientras que un 38% de los mismos fueron categorizados como "Comedores emocionales".

- **Estado nutricional:** La mediana del IMC de la muestra fue $25,1 \text{ kg/m}^2$, con un mínimo de $18,1 \text{ kg/m}^2$ y un máximo de $36,1 \text{ kg/m}^2$, mientras que las medianas de los porcentajes de masa grasa, masa muscular y el nivel de grasa visceral fueron de 31,6 % (mín-máx: 14,3-54,3 %), 28,9% (mín-máx: 16,7-43,8 %) y 7 puntos (mín-máx: 2-16 puntos), respectivamente. En cuanto al estado nutricional, el 47 % de los participantes presentó normopeso, el 32,1 % sobrepeso y el 20,9 % obesidad; es decir que, más de la mitad (53%) de la población estudiada tuvo exceso de peso. Solo el 26,3% de la muestra presentó un porcentaje de masa grasa normal, mientras que el 73,7% de la misma tuvo un porcentaje de masa grasa alto. Con relación al nivel de grasa visceral, un 77,8% tuvo

un valor normal, mientras que un 22,2% presentó un valor alto. Adicionalmente, el porcentaje de masa muscular fue normal en un 70,2% de los individuos, mientras que fue bajo en un 29,8%.

- **Ingesta alimentaria:** Las ingestas de energía y nutrientes y de grupos de alimentos en la población estudiada se presentan en las Tablas 4.2.1 y 4.2.2, respectivamente. El grupo de alimentos que mayor contribución presentó con relación a la energía total fue “platos populares”. A este le siguieron en orden descendiente los siguientes grupos de alimentos: “pan, granos refinados y vegetales feculentos”, “productos de panadería, pastelería y galletitas”, “carnes y huevos” y “grasas animales”.

Tabla 4.2.1. Ingesta de energía total y nutrientes en la población estudiada.

Nutrientes	Ingesta	
	Media	DE
Energía total (kcal/d)	2319	696
Carbohidratos		
g/d	257	84
% E	45,9	6,6
Azúcares totales		
g/d	90,5	35,9
% E	16,4	4,9
Azúcares libres		
g/d	46,8	28,6
% E	8,2	3,7
Proteínas		
g/d	95,0	27,1
% E	16,9	2,5
Grasas totales		
g/d	96,7	30,8
% E	37,2	5,8
AGS		
g/d	32,1	11,0
% E	13,0	2,5
AGMI		
g/d	33,6	11,0
% E	13,4	2,5
AGPI		
g/d	18,5	7,4
% E	7,0	1,9
Colesterol (mg/d)	386	129
Fibra (g/d)	23,8	8,0

Los datos de ingesta se presentan a través de la media y su desviación estándar (DE). AGS: ácidos grasos saturados; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; kcal/d: kilocalorías por día; g/d: gramos por día, mg/d: miligramos por día; %E: porcentaje de la energía total.

Tabla 4.2.2. Ingesta de grupos de alimentos en la población estudiada.

Grupos de alimentos	Ingesta	
	Mediana	RIQ
Leche y yogur		
ml/d	114,0	21,4-216,0
% E	2,96	1,05-5,84
Grasas animales		
g/d	48,6	30,0-69,0
% E	7,07	4,59-9,67
Carnes y huevos		
g/d	121,0	75,8-192,0
% E	8,65	5,35-12,10
Carnes procesadas		
g/d	20,1	6,49-41,0
% E	2,04	0,66-4,05
Platos populares		
g/d	190	122-246
% E	18,0	13,0-23,3
Pan, granos refinados y vegetales feculentos		
g/d	141,0	87,9-194,0
% E	15,4	10,3-20,9
Granos enteros y legumbres		
g/d	1,8	0,0-11,4
% E	0,09	0,00-0,71
Vegetales no feculentos		
g/d	87,5	49,9-175,0
% E	1,39	0,72-2,54
Aceites vegetales		
g/d	18,4	10,0-31,9
% E	5,41	3,09-9,93
Frutas		
g/d	209	107-334
% E	5,29	2,18-8,96
Productos de panadería, pastelería y galletitas		
g/d	47,3	22,9-79,4
% E	9,77	4,97-14,30
Snacks dulces y salados		
g/d	16,4	6,07-33,1
% E	3,72	1,40-7,77
Postres y dulces		
g/d	36,7	17,7-59,5
% E	3,17	1,69-5,13
Bebidas e infusiones azucaradas		
ml/d	71,4	0,0-357,0
% E	1,77	0,00-5,16
Bebidas alcohólicas		
ml/d	37,5	0,0-143,0
% E	0,99	0,00-3,58
Bebidas endulzadas artificialmente		
ml/d	0	0-143
% E	0,00	0,00-0,00
Agua e infusiones		
ml/d	2000	1483-2750
% E	0,00	0,00-0,00
UP (% E)	Ingesta	
	Media	DE
Totales	32,0	12,5

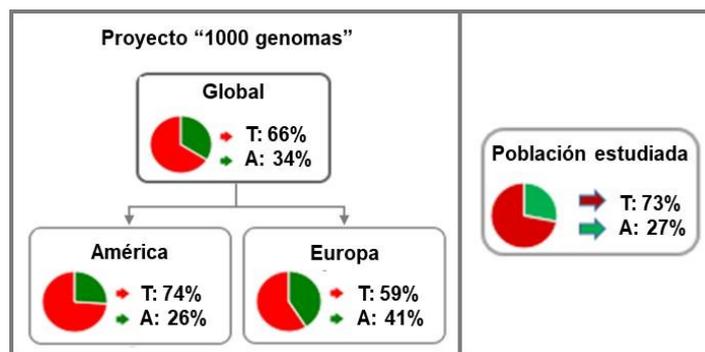
Ricos en azúcares	6,9	4,9
Ricos en grasas	13,7	7,4
Ricos en azúcares y grasas	7,0	5,5

La mediana con el rango intercuartílico (RIQ) de la ingesta de grupos de alimentos y la media con la desviación estándar (DE) de la ingesta de productos alimenticios ultraprocesados (UP) se expresan en mililitros por día (ml/d), gramos por día (g/d) o como porcentaje de la energía total (% E).

➤ **Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs9939609 del gen FTO:**

Mediante la genotipificación del SNP rs9939609 (T/A), se obtuvo que el 56,7 % de la población estudiada fue homocigota para el alelo T (TT), el 33,3 % heterocigota (AT) y el 9,9% homocigota para el alelo de riesgo A (AA). Es decir que, el 43,2% de los individuos fueron portadores del alelo de riesgo A. Las frecuencias genotípicas observadas no fueron significativamente diferentes de las de una población en equilibrio (χ^2 : 2,13; $p= 0,14$), lo que significa que muestra poblacional se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg. Adicionalmente, se encontró que la frecuencia del alelo A en la muestra estudiada fue del 27%, siendo la misma menor a la reportada en el Proyecto 1000 Genomas en la población europea (41%) ($p= <0,001$), pero similar a la encontrada en la población americana (26%) ($p= 0,801$) (Figura 4.2.1).

Figura 4.2.1. Frecuencias alélicas del Proyecto “1000 genomas” y de la población estudiada.



4.2.2. Variables sociodemográficas, antropométricas y de estilo de vida en función del genotipo en FTO.

➤ **Variables sociodemográficas y de estilo de vida:** En la Tabla 4.2.3. se presentan las características descriptivas de la muestra en función del genotipo en FTO. Mediante el

análisis de regresión logística se obtuvo que la razón de posibilidad de ser activos versus no activos fue 2,3 veces mayor en los portadores del alelo A en comparación con los homocigotas TT (IC 95%: 1,2-4,3; $p=0,010$), siendo la razón de posibilidad 4,9 veces mayor para los homocigotas AA en comparación con los sujetos TT (IC 95%: 1,7-16,4; $p=0,006$). No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en cuanto al sexo, edad, nivel socioeconómico y tipo de comedor entre genotipos.

Tabla 4.2.3. Características descriptivas en función de los genotipos en FTO.

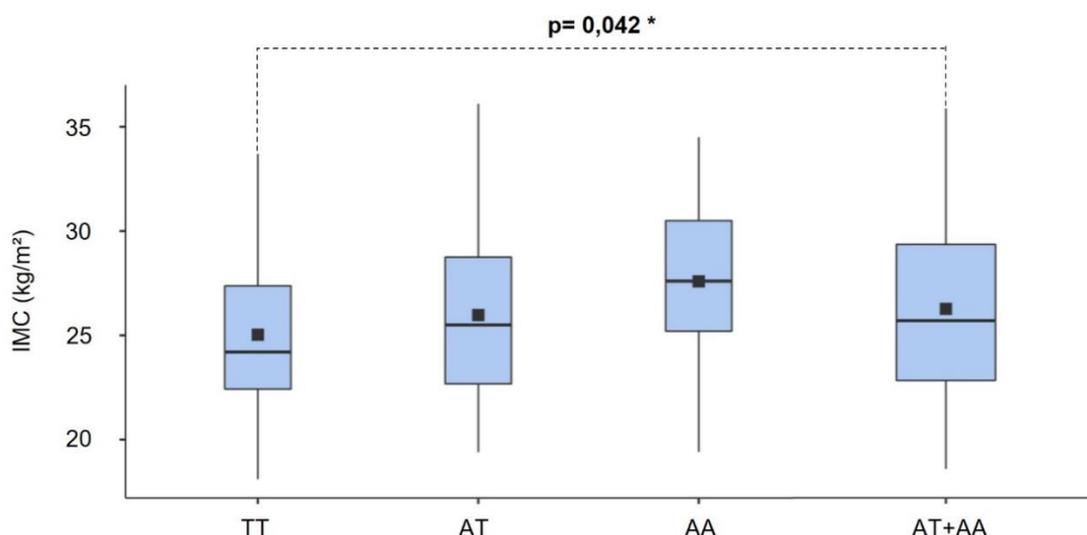
Características	TT	AT	AA	AT+AA	Valor p
Edad (años)	33,6 ± 10,6	33,5 ± 10,7	32,5 ± 11,1	33,2 ± 10,7	0,810
Nivel socioeconómico (%)					
Bajo	0	0	0	0	-
Medio-alto	100	100	100	100	-
Sexo (%)					
Femenino	60,8	50,9	47,1	50,0	0,158
Masculino	39,2	49,1	52,9	50,0	
Nivel de actividad física (%)					
Sedentario	67,0	52,6	29,4	47,3	0,010
Activo	33,0	47,4	70,6	52,7	
Tipo de comedor (%)					
No emocional	59,8	64,9	64,7	64,9	0,499
Emocional	40,2	35,1	35,3	35,1	

Las variables continuas se expresan a través de la media y su desviación estándar y las variables categóricas mediante porcentajes (%). La significancia estadística (valor p) del t-test y del análisis de regresión logística realizado para asociar las variables continuas y categóricas con el genotipo, utilizando un modelo dominante (AT+AA vs. TT), se presenta en la última columna.

- **Índice de masa corporal y estado nutricional:** Los valores de la mediana del IMC obtenidos para cada genotipo se muestran en la Figura 4.2.2 (TT= 24,2 kg/m², mín-máx: 18,1-33,7 kg/m²; AT= 25,5 kg/m², mín-máx: 19,4-36,1 kg/m²; AA= 27,6 kg/m², mín-máx: 18,6-34,5 kg/m²; AT+AA= 25,8 kg/m²; mín-máx: 18,6-36,1 kg/m²). Mediante la prueba t, se halló que el IMC fue significativamente mayor (TT= 25 kg/m² vs. AT+AA= 26,4 kg/m²) para los portadores del alelo de riesgo A en comparación con los individuos TT. No se encontraron diferencias en el IMC al comparar los tres genotipos por separado. La Figura 4.2.3 muestra el porcentaje de individuos que presentaron normopeso, sobrepeso y obesidad en función del genotipo en FTO. Mediante el análisis de regresión logística se encontró que la razón de posibilidad de presentar obesidad fue 3,8 veces mayor (IC 95%: 1,1-12,9; $p=0,032$) en los homocigotas AA en comparación con los homocigotas TT. Asimismo, se encontró que la razón de posibilidad de tener exceso de peso fue 2,8 veces

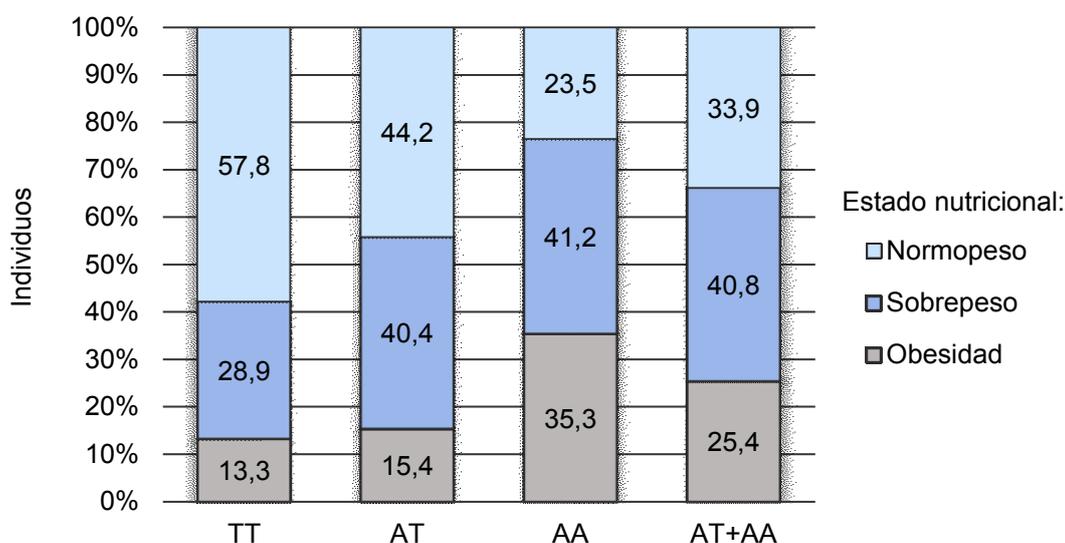
mayor en los portadores del alelo A en comparación con los homocigotas TT (IC 95%: 1,4-6,0; $p= 0,006$); siendo la razón de posibilidad 2,3 (IC 95%: 1,1-5,0; $p=0,039$) y 6,8 (IC 95%: 1,9-29,4; $p= 0,005$) veces mayor en los heterocigotas y en los homocigotas AA, respectivamente, en comparación con los homocigotas TT.

Figura 4.2.2. índice de masa corporal en función del genotipo en FTO.



*Los datos de índice de masa corporal (IMC) se transformaron logarítmicamente para su comparación entre genotipos mediante el t-test (AT+AA vs. TT) y el test de ANOVA (TT vs. AT vs. AA).

Figura 4.2.3. Estado nutricional en función del genotipo en FTO.



➤ **Porcentaje de masa grasa:** Los valores de la mediana del porcentaje de masa grasa obtenidos para cada genotipo se muestran en la Figura 4.2.4 (TT= 31,8 %, mín-máx: 17,2-51,4 %; AT= 31 %, mín-máx: 14,3-54,3 %; AA= 31 %, mín-máx: 23,2-51,6 %; AT+AA= 31 %, mín-máx: 14,3-54,3 %). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de masa grasa entre genotipos al comparar las medias mediante la prueba t y el test de ANOVA. Sin embargo, se obtuvieron diferencias al categorizar el porcentaje de masa grasa en normal o alto, teniendo en cuenta los puntos de corte establecidos según el sexo y la edad de los voluntarios. En la Figura 4.2.5 se presenta el porcentaje de individuos que tuvieron un porcentaje de masa grasa normal y alto en función del genotipo en FTO. A través del análisis de regresión logística, luego de ajustar por las variables confusoras, se encontró que la razón de posibilidad de presentar un porcentaje de masa grasa alto fue 5,04 veces mayor (IC 95%: 1,23-34,55; p= 0,046) en los individuos AA en comparación con los homocigotas TT. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas al comparar heterocigotas y portadores del alelo A con los homocigotas TT.

Figura 4.2.4. Porcentaje (%) de masa grasa en función del genotipo en FTO.

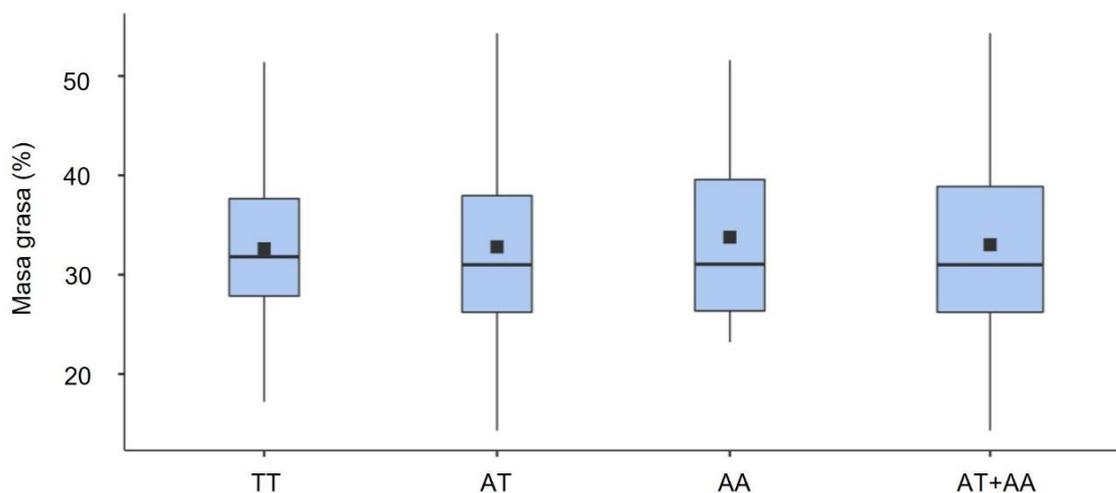
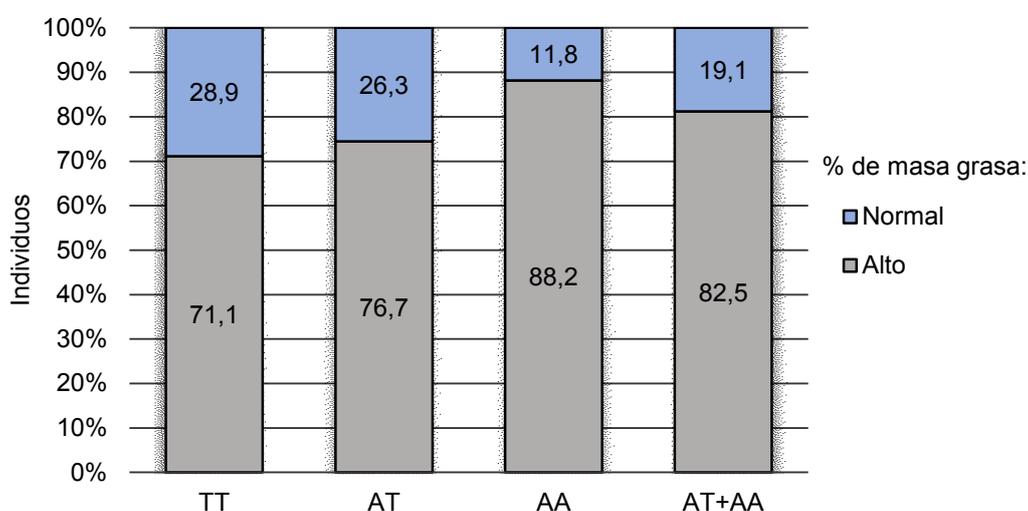
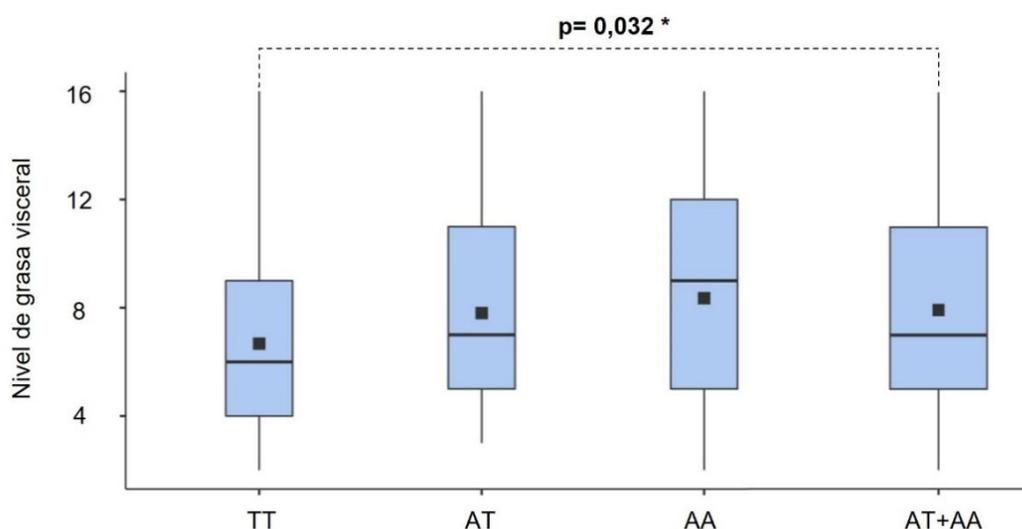


Figura 4.2.5. Porcentaje (%) de individuos categorizados de acuerdo al porcentaje de masa grasa en función del genotipo en FTO.



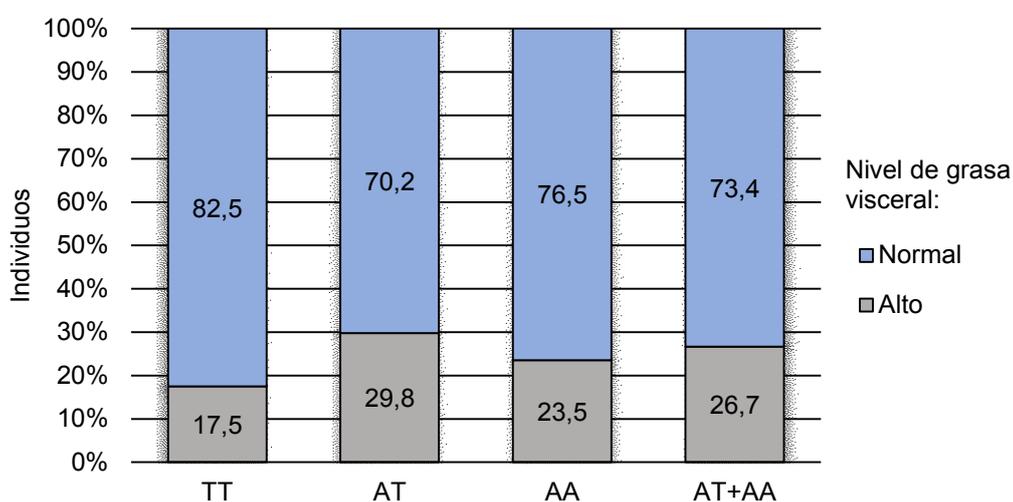
- **Nivel de grasa visceral:** Los valores de la mediana del nivel de grasa visceral obtenidos para cada genotipo se muestran en la Figura 4.2.6 (TT= 6, mín-máx: 2-16; AT= 7, mín-máx: 3-16; AA= 9, mín-máx: 2-16; AT+AA= 7; mín-máx: 2-16). Mediante la prueba t, se halló que los portadores del alelo de riesgo A presentaron un nivel de grasa visceral significativamente mayor (T= 6,7 vs. AT+AA= 7,9) en comparación con los individuos TT, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los tres genotipos. Asimismo, se encontraron diferencias al categorizar el nivel de grasa visceral como alto o normal. En la Figura 4.2.7 se muestra el porcentaje de individuos que presentaron un nivel de grasa visceral normal y alto en función del genotipo en FTO. Mediante regresión logística, luego del ajuste por las variables confusoras, se obtuvo que la razón de posibilidad de presentar un nivel de grasa visceral alto fue 2,8 veces mayor (IC 95%: 1,1-7,1; p= 0,028) en los portadores del alelo A en comparación con los homocigotas TT; mientras que la razón de posibilidad fue 2,9 veces mayor (IC 95%: 1,1-7,9; p= 0,028) en los heterocigotas. No se hallaron asociaciones estadísticamente significativas al comparar los homocigotas AA con los TT.

Figura 4.2.6. Nivel de grasa visceral en función de los genotipos en FTO.



*El nivel de grasa visceral se transformó mediante raíz cuadrada para su comparación entre genotipos mediante el t-test (AT+AA vs. TT) y el test de ANOVA (TT vs. AT vs. AA).

Figura 4.2.7. Porcentaje (%) de individuos categorizados de acuerdo al nivel de grasa visceral en función del genotipo en FTO.



- **Porcentaje de masa muscular:** Los valores de la mediana del porcentaje de masa muscular obtenidos para cada genotipo se muestran en la Figura 4.2.8 (TT= 28,8 %, mín-máx: 20,5-43,4 %; AT= 28,9 %, mín-máx: 16,7-43,8 %; AA= 29,8 %, mín-máx: 16,7-43,3 %; AT+AA= 29,3 %; mín-máx: 16,7-43,8 %). No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas en el porcentaje de masa muscular al comparar las medias entre genotipos a través del t-test y del análisis de ANOVA. En la Figura 4.2.9 se muestra el porcentaje de individuos que tuvieron un porcentaje de masa muscular normal y bajo en función del genotipo en FTO. Al realizar el análisis de regresión logística, luego de ajustar por variables confusoras, se encontró que la razón de posibilidad de presentar un porcentaje de masa muscular bajo fue 4,7 veces mayor (IC 95%: 1,4-16,6; p= 0,014) en los individuos AA en comparación con los homocigotas TT. No se hallaron asociaciones estadísticamente significativas en los portadores del alelo A en comparación con los individuos TT.

Figura 4.2.8. Porcentaje (%) de masa muscular en función del genotipo en FTO.

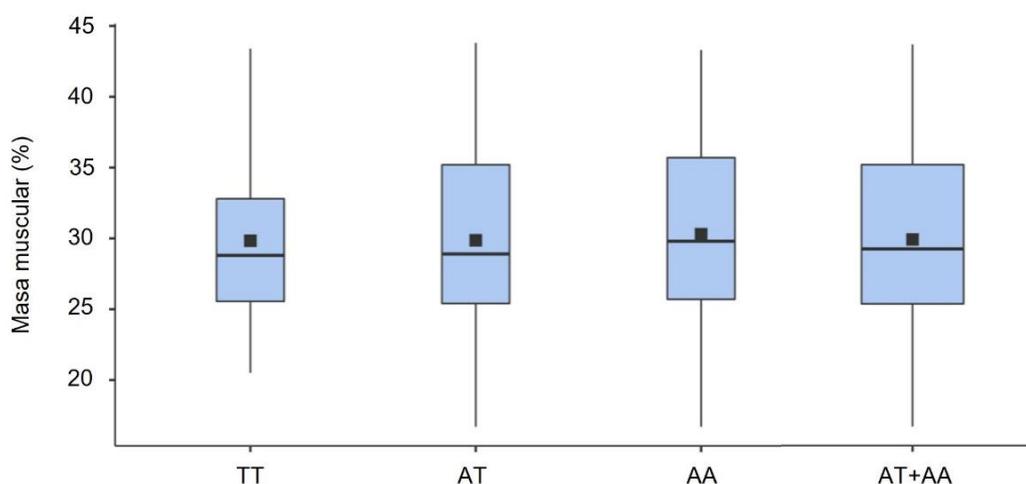
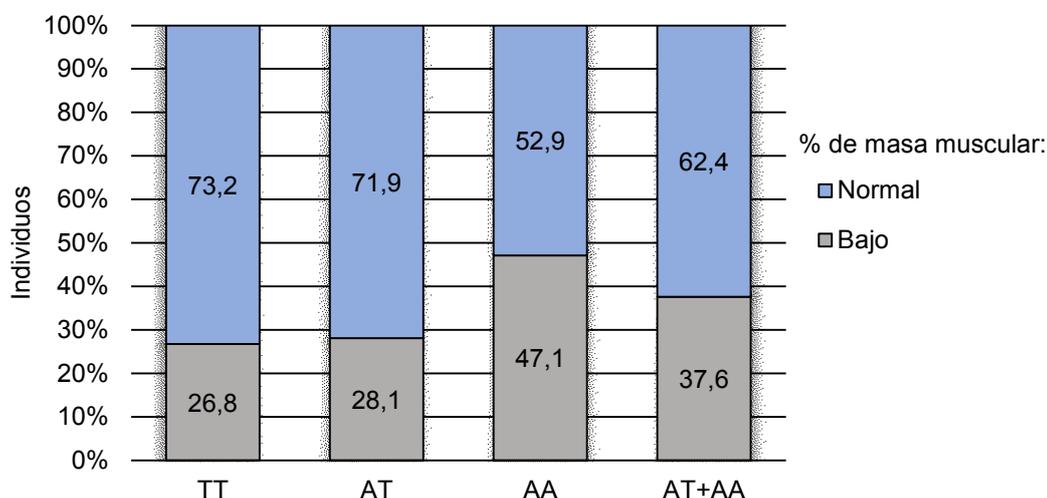


Figura 4.2.9. Porcentaje (%) de individuos categorizados de acuerdo al porcentaje de masa muscular en función del genotipo en FTO.



4.2.3. Rol del polimorfismo rs9939609 (T/A) del gen FTO en la ingesta de nutrientes, grupos de alimentos y en la adherencia a patrones alimentarios.

4.2.3.1. Rol del genotipo en FTO en la ingesta de nutrientes y grupos de alimentos.

Los datos correspondientes a la ingesta de energía total y nutrientes en función del genotipo en FTO se presentan en la Tabla 4.2.4. El consumo de energía total no difirió entre genotipos. Sin embargo, los portadores del alelo A consumieron más proteínas (4,2 %), grasas totales (6,2 %), ácidos grasos saturados (8,8 %) y monoinsaturados (6,1 %), y menos azúcares totales (4,4 %) y carbohidratos (5,4 %) en comparación con los no portadores. Luego de realizar el ajuste por las variables confusoras, dichas tendencias continuaron siendo estadísticamente significativas para grasas totales, ácidos grasos saturados, azúcares totales y carbohidratos.

La ingesta de grupos de alimentos entre genotipos se muestra en la Tabla 4.2.5. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas para la ingesta de “leche y yogur”, siendo la misma 41 % mayor en los portadores A en comparación con los homocigotas TT y para “granos enteros y legumbres”, ambos analizados en mililitros o gramos por día. Asimismo, considerando el porcentaje de la energía total proveniente de cada grupo de alimentos se obtuvo que los portadores A presentaron una mayor ingesta del grupo “leche y yogur” (53 %) y “productos de panadería, pastelería y galletitas” (19 %), y un menor consumo de “granos enteros y legumbres” en comparación con los no portadores. Adicionalmente, los portadores del alelo de riesgo A presentaron una mayor ingesta de UP ricos en grasas (24 %) en comparación con los homocigotas TT. Luego de realizar el ajuste por las variables confusoras, dichas tendencias permanecieron siendo estadísticamente significativas para los grupos de alimentos previamente mencionados, emergiendo de dicho análisis una menor ingesta de “bebidas e infusiones azucaradas” para los portadores del alelo A en comparación con los individuos TT.

Tabla 4.2.4. Ingesta de energía total y nutrientes en función del genotipo en FTO.

Nutrientes	TT		AT+AA		T-test (p) ^c	Efecto del modelo genético ^c		
	Media	DE	Media	DE		β	IC 95%	p
Energía total								
Kcal/d ^a	2340	701	2290	693	0,812	-0,005	-0,093; 0,082	0,902
Carbohidratos								
g/d ^a	269	89	241	74	0,030	-0,07	-0,12; 0,01	0,012
% E	46,9	6,6	44,5	6,3	0,019	-2,54	-4,62; -0,46	0,017
Azúcares totales								
g/d ^a	93,2	37,5	87	33,6	0,275	-0,11	-0,28; 0,07	0,226
% E ^a	16,7	5,0	16,0	4,9	0,041	-0,13	-0,24; -0,02	0,016
Azúcares libres								
g/d ^a	48,9	31,1	44,1	25,0	0,303	-0,11	-0,28; 0,07	0,226
% E	8,5	4,2	7,8	3,0	0,417	-0,68	-1,89; 0,53	0,269
Proteínas								
g/d ^a	94,6	27,0	95,6	27,4	0,801	0,004	-0,048; 0,057	0,868
% E ^a	16,6	2,3	17,3	2,7	0,045	0,041	-0,009; 0,091	0,111
Grasas totales								
g/d ^a	94,5	30,0	99,6	31,8	0,281	0,049	-0,007; 0,106	0,088
% E	37,3	6,6	39,6	4,3	0,032	2,87	1,03; 4,70	0,002
AGS								
g/d ^a	30,5	9,8	34,2	12,0	0,031	0,08	0,02; 0,15	0,016
% E	12,5	2,7	13,6	2,1	0,015	1,09	0,29; 1,89	0,008
AGMI								
g/d ^a	32,2	10,1	35,3	11,8	0,075	0,05	-0,02; 0,12	0,141
% E	13,0	2,7	13,8	2,2	0,040	0,79	-0,01; 1,59	0,054
AGPI								
g/d ^a	19,0	7,5	17,9	7,4	0,374	-0,02	-0,12; 0,08	0,719
% E ^a	7,3	1,9	6,75	1,78	0,329	-0,02	-0,12; 0,08	0,693
Colesterol								
mg/d ^a	382	119	391	143	0,659	0,02	-0,07; 0,12	0,604
Fibra								
g/d ^b	24,0	8,24	23,5	7,65	0,672	-0,02	-0,26; 0,21	0,836

Los datos se presentan por medio de la media y su desviación estándar (DE). Previo al análisis estadístico, los mismos fueron transformados logarítmicamente (^a) o a través de raíz cuadrada (^b). ^c Para comparar la ingesta entre genotipos mediante la prueba t y el análisis de regresión lineal se utilizó el modelo genético dominante (AT+AA vs. TT). El valor de significancia estadística (p) se presenta en la última columna. β : coeficiente de regresión; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; AGS: ácidos grasos saturados, AGMI: ácidos grasos monoinsaturados, AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; kcal/d: kilocalorías por día; g/d: gramos por día; mg/d: miligramos por día; %E: porcentaje de la energía total.

Tabla 4.2.5. Ingesta de grupos de alimentos en función del genotipo rs9939609 en FTO.

Grupos de alimentos	TT		AT+ATT		T-test (valor p) ^c	Efecto del modelo genético ^c		
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ		β	IC 95%	Valor p
Leche y yogur								
ml/d ^a	100,0	17,1-200,0	141,0	47,1-254,0	0,011	0,35	0,05; 0,66	0,024
% E ^a	2,24	0,82-4,85	3,43	1,33-6,63	0,048	0,27	-0,03; 0,57	0,074
Grasas animales								
g/d ^b	47,1	29,6-67,6	50,1	30,0-71,3	0,257	0,50	-0,12; 1,08	0,117
% E ^b	7,03	4,38-9,37	7,07	5,22-10,5	0,090	0,19	-0,04; 0,42	0,111
Carnes y huevos								
g/d ^b	117,0	68,6-192,0	133,0	89,4-191,0	0,098	0,38	-0,69; 1,46	0,483
% E ^b	7,98	5,22-11,9	9,33	5,69-12,4	0,281	0,10	-0,17; 0,37	0,484
Carnes procesadas								
g/d ^b	17,8	5,20-39,8	22,1	7,97-41,4	0,346	0,22	-0,62; 1,07	0,603
% E ^b	1,88	0,52-3,81	2,31	0,86-4,35	0,086	0,17	-0,10; 0,43	0,213
Platos populares								
g/d	192	132-246	184	107-246	0,451	-10,2	-35,2; 14,8	0,422
% E	18,5	13,2-23,2	16,6	12,2-23,4	0,516	-0,72	-3,18; 1,74	0,565
Pan, granos refinados y vegetales feculentos								
g/d ^b	139,0	89,6-186,0	143,0	81,9-205,0	0,691	0,32	-0,55; 1,19	0,466
% E	15,50	10,3-20,7	15,10	11,2-21,3	0,387	1,44	-0,80; 3,69	0,207
Granos enteros y legumbres								
g/d ^a	4,67	0,0-11,4	0,0	0,0-8,0	0,033	-0,57	-1,04; -0,11	0,016
% E ^a	0,23	0,00-0,94	0,00	0,00-0,53	0,031	-0,67	-1,23; -0,10	0,021
Vegetales no feculentos								
g/d ^b	75,0	37,5-175,0	87,5	50,0-155,0	0,411	0,74	-0,44; 1,93	0,215
% E ^b	1,20	0,58-2,67	1,43	0,85-2,53	0,597	0,07	-0,09; 0,23	0,366
Aceites vegetales								
g/d ^b	16,3	10,0-35,0	20,0	10,5-31,1	0,501	0,31	-0,22; 0,83	0,256
% E ^b	5,37	3,16-10,2	6,04	3,05-9,87	0,897	0,10	-0,20; 0,40	0,527
Frutas								
g/d ^b	219	110-350	161	107-313	0,358	-0,68	-2,58; 1,22	0,483
% E ^b	5,60	2,19-9,18	4,82	2,16-7,39	0,318	-0,10	-0,40; 0,20	0,514
Productos de panadería,								

pastelería y galletitas								
g/d ^b	43,5	22,2-72,6	50,2	28,1-81,3	0,277	0,50	-0,38; 1,34	0,273
% E ^b	8,47	4,49-13,3	10,1	6,15-14,5	0,045	0,36	0,01; 0,72	0,049
Snacks dulces y salados								
g/d ^a	18,2	5,0-34,9	15,9	7,5-30,6	0,700	-0,04	-0,38; 0,31	0,839
% E ^b	3,85	1,24-8,34	3,59	1,78-6,64	0,817	0,01	-0,34; 0,37	0,955
Postres y dulces								
g/d ^b	39,3	19,4-71,3	34,5	16,4-51,6	0,227	-0,41	-1,24; 0,42	0,335
% E ^b	3,45	1,90-5,73	3,03	1,30-4,90	0,405	-0,08	-0,34; 0,30	0,527
Bebidas e infusiones azucaradas								
ml/d ^a	71,4	0,0-419,0	79,5	0,0-261,0	0,206	-0,34	-0,78; 0,09	0,119
% E ^a	1,62	0,00-6,67	1,82	0,00-4,46	0,056	-0,41	-0,79; -0,03	0,035
Bebidas alcohólicas								
ml/d ^a	20,0	0,0-143,0	71,4	0,0-182,0	0,164	0,05	-0,36; 0,37	0,979
% E ^a	0,57	0,00-3,18	1,36	0,00-4,21	0,127	-0,01	-0,36; 0,33	0,951
Bebidas endulzadas artificialmente								
ml/d ^a	0	0-143	0	0-107	0,381	-0,20	-0,86; 0,45	0,539
% E	0,00	0,00-0,00	0,00	0,00-0,00	-	-	-	-
Agua e infusiones								
ml/d	2000	1250-2500	2000	1500-2809	0,230	151	-146; 448	0,317
% E	0,00	0,00-0,00	0,00	0,00-0,00	-	-	-	-
UP (% E)	TT		AT+ATT		T-test (valor p) ^c	Efecto del modelo genético ^c		
	Media	DE	Media	DE		β	IC 95%	Valor p
Totales	31,6	12,9	32,4	12,1	0,678	0,30	-3,65; 4,24	0,883
Ricos en azúcares ^b	7,0	5,4	6,7	4,2	0,792	0,03	-0,29; 0,36	0,840
Ricos en grasas ^b	12,4	6,9	15,4	7,8	0,013	0,35	0,03; 0,67	0,032
Ricos en azúcares y grasas ^b	7,6	6,0	6,3	4,6	0,266	-0,20	-0,55; 0,16	0,282

La mediana y el rango intercuartílico (RIQ) de la ingesta de grupos de alimentos y la media y la desviación estándar (DE) del consumo de productos alimenticios ultraprocesados (UP) se expresan en mililitros por día (ml/d), gramos por día (g/d) o como porcentaje de la energía total (% E). Previo al análisis estadístico, los datos se transformaron logarítmicamente (^a) o mediante raíz cuadrada (^b). ^c Para comparar la ingesta de grupos de alimentos entre genotipos a través del t-test y regresión lineal, se utilizó el modelo genético dominante (AT+AA vs. TT). β: coeficiente de regresión; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

4.2.3.2. Rol del genotipo en FTO en la adherencia a patrones alimentarios.

A partir de los datos recolectados mediante el cuestionario de frecuencia alimentaria, se realizó el ACP para identificar a los patrones alimentarios principales de la muestra. Los valores obtenidos a través del test KMO (0,60) y de la prueba de esfericidad de Barlett ($p < 0.001$) indicaron adecuación para la ejecución del ACP. Los resultados de dicho análisis se presentan en la Tabla 4.2.6. Se seleccionaron cuatro patrones alimentarios, los cuales representaron un 43 % de la varianza total. El primer patrón alimentario que surgió del análisis se denominó “Occidental” y presentó cargas factoriales positivas para los grupos de alimentos “platos populares”, “productos de panadería, pastelería y galletitas”, “bebidas e infusiones azucaradas”, “carnes procesadas” y “bebidas alcohólicas”, “postres y dulces” y “pan, granos refinados y vegetales feculentos”, y cargas factoriales negativas para “vegetales no feculentos”, “frutas”, “granos enteros y legumbres”, “aceites vegetales” y “carnes y huevos”. Este patrón se correlacionó positivamente con la ingesta de ácidos grasos saturados, azúcares libres, proteínas y grasas totales, y presentó una correlación negativa con el consumo de fibra, carbohidratos y azúcares totales (Tabla 4.2.7).

Tabla 4.2.6. Matriz de cargas factoriales de los patrones alimentarios de la muestra general.

Factor	Occidental	Snack-prudente	Almidón-azúcar	Tradicional
Leche y yogur	-	-	0,50	-0,16
Grasas animales	-	0,35	0,36	-
Carnes y huevos	-0,18	-	-	0,47
Carnes procesadas	0,34	0,58	-0,27	-
Platos populares	0,47	0,23	-	0,42
Pan, granos refinados y vegetales feculentos	0,20	-	0,34	0,60
Granos enteros y legumbres	-0,58	0,24	-	0,23
Vegetales no feculentos	-0,73	0,37	-	-
Aceites vegetales	-0,49	0,36	0,32	-
Frutas	-0,61	0,16	-	-0,18
Productos de panadería, pastelería y galletitas	0,46	-	0,44	-
Snacks dulces y salados	-	0,66	-	-0,35
Postres y dulces	0,27	0,26	0,53	-
Bebidas e infusiones azucaradas	0,44	-	0,20	-
Bebidas endulzadas artificialmente	-	0,45	-	-0,30
Agua e infusiones	-	0,49	-	0,40
Bebidas alcohólicas	0,33	0,29	-0,49	-

% de la varianza explicado	15,12	11,38	8,52	7,61
----------------------------	-------	-------	------	------

Se utilizó el Análisis de Componentes Principales como método de extracción para la obtención de los patrones alimentarios principales de la muestra poblacional general. El porcentaje (%) de la varianza explicado por cada patrón alimentario se presenta en la última fila.

Tabla 4.2.7. Correlación parcial entre las puntuaciones de adherencia a los patrones alimentarios de la muestra general y la ingesta de nutrientes.

Nutrientes	Patrones alimentarios			
	Occidental	Snack-prudente	Almidón-azúcar	Tradicional
Carbohidratos (g/d)	-0,428***	-0,086	0,394***	-0,049
Azúcares totales (g/d)	-0,420***	-0,001	0,428***	-0,412***
Azúcares libres (g/d)	0,337***	-0,142	0,409***	-0,287***
Proteínas (g/d)	0,191*	0,237**	-0,194*	0,380***
Grasas totales (g/d)	0,156*	0,378***	0,130	0,037
AGS (g/d)	0,434***	0,325***	0,010	0,017
AGMI (g/d)	-0,036	0,490***	0,075	-0,158*
AGPI (g/d)	-0,048	0,211**	-0,026	0,081
Colesterol (mg/d)	-0,131	0,292***	-0,108	0,305***
Fibra (g/d)	-0,881***	0,209**	0,049	-0,082

Se determinaron los coeficientes de correlación parcial ajustados por la energía total entre las puntuaciones de adherencia a los patrones alimentarios y la ingesta de carbohidratos, azúcares totales y libres, proteínas, grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI), colesterol y fibra, expresados en gramos por día (g/d) o miligramos por día (mg/d). ***p valor <0,001; ** p valor <0,01; * p valor <0,05.

El segundo patrón alimentario, denominado “Snack-prudente”, presentó cargas factoriales positivas para los grupos de alimentos “snacks dulces y salados”, “carnes procesadas”, “agua e infusiones”, “bebidas endulzadas artificialmente”, “vegetales no feculentos”, “aceites vegetales”, “grasas animales”, “bebidas alcohólicas”, “postres y dulces”, “platos populares” y “frutas”. Dicho patrón se correlacionó positivamente con la ingesta de grasas totales, ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, proteínas, colesterol y fibra. El tercer patrón alimentario obtenido, el cual se denominó como “Almidón-azúcar”, presentó cargas factoriales positivas para los grupos “postres y dulces”, “leche y yogur”, “productos de panadería, pastelería y galletitas”, “grasas animales”, “pan, granos refinados y vegetales feculentos”, “aceites vegetales” y “bebidas e infusiones azucaradas”, y cargas factoriales negativas para “bebidas alcohólicas” y “carnes procesadas”. Este patrón presentó una correlación positiva con el consumo de azúcares

totales y libres, y carbohidratos, y una correlación negativa con la ingesta de proteínas. El cuarto y último patrón alimentario derivado del ACP, denominado “Tradicional”, presentó cargas factoriales positivas para los grupos de alimentos “pan, granos refinados y vegetales feculentos”, “carnes y huevos”, “platos populares”, “agua e infusiones” y “granos enteros y legumbres”, y cargas factoriales negativas para “snacks dulces y salados”, “bebidas endulzadas artificialmente”, “frutas” y “leche y yogur”. Este patrón se correlacionó positivamente con la ingesta de azúcares totales y libres, y ácidos grasos monoinsaturados.

Para determinar la razón de posibilidad de presentar una adherencia alta a cada patrón alimentario en función del genotipo en FTO, se calcularon puntuaciones de adherencia, se dicotomizó la variable por la media y se realizó el análisis de regresión logística múltiple. A partir de dicho análisis, utilizando el modelo genético dominante, se halló que la razón de posibilidad de presentar una adherencia alta al patrón alimentario “Occidental” fue 1,8 veces mayor en los portadores del alelo A en comparación con los homocigotas TT; mientras que utilizando el modelo genético codominante se encontró que la razón de posibilidad de presentar una adherencia alta al patrón “Occidental” 6,2 veces mayor para los individuos AA en comparación con los homocigotas TT (Tabla 4.2.8).

Tabla 4.2.8. Asociación entre la adherencia a los patrones alimentarios y los genotipos en FTO.

Genotipo	Adherencia a los patrones alimentarios*											
	Occidental ^a			Snack-prudente ^b			Almidón-azúcar ^c			Tradicional ^d		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Modelo dominante												
TT (referencia)	1			1			1			1		
AT+AA	1,8	1,3-2,7	0,049	0,7	0,5-0,9	0,440	2,5	1,9-3,2	0,061	1,9	1,5-2,6	0,128
Modelo codominante												
TT (referencia)	1			1			1			1		
AT vs TT	0,6	0,4-0,5	0,554	0,7	0,5-0,8	0,429	2,4	1,8-3,3	0,103	1,9	1,4-2,5	0,209
AA vs TT	6,2	1,8-45,8	0,020	0,8	0,3-2,0	0,805	2,8	1,4-5,7	0,188	2,8	1,1-7,6	0,218

Para determinar la razón de posibilidad de presentar versus no presentar una adherencia alta a los patrones alimentarios en función del genotipo en FTO, utilizando tanto el modelo dominante (AT+AA vs.TT) como codominante (AA vs. AT vs. TT), se llevó a cabo un análisis de regresión logística múltiple ajustado por edad, sexo, nivel de actividad física e IMC. *La adherencia a los patrones alimentarios se definió como alta o baja de acuerdo a la media. ^aPuntuación media del patrón Occidental: -0,174. ^bPuntuación media del patrón Snack-prudente: 0,058. ^cPuntuación media del patrón Almidón-azúcar: -0,091. ^dPuntuación media del patrón Tradicional: -0,085. Los resultados se presentan mediante el Odds Ratio (OR) de Prevalencia y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y significancia estadística (p).

Patrones alimentarios específicos para los genotipos del SNP rs9939609 en FTO.

Para determinar los patrones alimentarios específicos de los portadores del alelo A y de los homocigotas TT, se realizó el ACP considerando los datos de ingesta recolectados para cada subgrupo. Se obtuvieron valores del test KMO de 0,55 y 0,53 para los portadores del alelo A y para los homocigotas TT, respectivamente; mientras que los resultados de la prueba de Barlett en ambos casos presentaron valores $p < 0,001$. Estos resultados indicaron la adecuación para la realización del ACP en ambos subgrupos. El primer patrón alimentario que surgió para los portadores del alelo A (Tabla 4.2.9) presentó cargas factoriales positivas para los grupos de alimentos “bebidas alcohólicas”, “carnes procesadas”, “platos populares”, “bebidas e infusiones azucaradas” y “productos de panadería, pastelería y galletitas”, y cargas negativas para “vegetales no feculentos”, “frutas”, “granos enteros y legumbres”, “aceites vegetales” y “leche y yogur”. Este patrón fue muy similar al patrón “Occidental” descrito para la muestra general y se correlacionó positivamente con la ingesta de ácidos grasos saturados, azúcares libres y negativamente con el consumo de fibra, carbohidratos y azúcares totales (Tabla 4.2.10). Asimismo, del ACP emergieron los patrones “Snack-prudente” y “Tradicional”, mientras que el patrón “Almidón-azúcar” hallado en la muestra general se perdió.

Tabla 4.2.9. Matriz de cargas factoriales de los patrones alimentarios de los portadores del alelo A.

Factor	Occidental	Snack-prudente	Tradicional	Azúcar-carne
Leche y yogur	-0,37	0,38	-	-
Grasas animales	-	0,52	-	-
Carnes y huevos	-	-	0,29	0,55
Carnes procesadas	0,55	0,26	-	-
Platos populares	0,50	0,34	0,50	-
Pan, granos refinados y vegetales feculentos	-	-	0,74	-
Granos enteros y legumbres	-0,52	0,28	0,33	-
Vegetales no feculentos	-0,74	0,23	-	-
Aceites vegetales	-0,50	0,48	-	-0,27
Frutas	-0,54	-	-0,34	0,28
Productos de panadería, pastelería y galletitas	0,30	0,28	-	0,60
Snacks dulces y salados	-	0,64	-0,45	-
Postres y dulces	-	0,25	-	0,54
Bebidas e infusiones azucaradas	0,50	-	-	-
Bebidas endulzadas artificialmente	-	-	-0,43	-
Agua e infusiones	-	0,41	0,28	-

Bebidas alcohólicas	0,69	-	-	-0,37
% de la varianza explicado	17,70	10,76	9,45	8,52

Se utilizó el Análisis de Componentes Principales como método de extracción para la obtención de los patrones alimentarios principales de la submuestra de portadores del alelo A. El porcentaje (%) de la varianza explicado por cada patrón alimentario se presenta en la última fila.

Tabla 4.2.10. Correlación parcial entre las puntuaciones de adherencia a los patrones alimentarios de los portadores del alelo A y la ingesta de nutrientes.

Nutrientes	Patrones alimentarios			
	Occidental	Snack-prudente	Tradicional	Azúcar-carne
Carbohidratos (g/d)	-0,474***	-0,022	-0,014	0,356***
Azúcares totales (g/d)	-0,372***	0,184*	-0,354***	0,445***
Azúcares libres (g/d)	0,269***	-0,013	-0,173*	0,407***
Proteínas (g/d)	-0,102	0,222**	0,267***	-0,021
Grasas totales (g/d)	0,143	0,433***	-0,004	0,007
AGS (g/d)	0,407***	0,382***	0,003	0,032
AGMI (g/d)	0,064	0,495***	-0,227**	-0,055
AGPI (g/d)	-0,041	0,117	0,077	-0,202**
Colesterol (mg/d)	-0,036	0,257***	0,173*	-0,023
Fibra (g/d)	-0,748***	0,222**	-0,123	-0,016

Se determinaron los coeficientes de correlación parcial ajustados por la energía total entre las puntuaciones de adherencia a los patrones alimentarios de los portadores del alelo A y la ingesta de carbohidratos, azúcares totales y libres, proteínas, grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI), colesterol y fibra, expresados en gramos por día (g/d) o miligramos por día (mg/d). ***p valor <0,001; ** p valor <0,01; * p valor <0,05.

Contrariamente, el primer patrón alimentario que surgió para el subgrupo de homocigotas TT (Tabla 4.2.11) presentó cargas factoriales positivas para diversos grupos de alimentos recomendados en las Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA) para su ingesta habitual como “vegetales no feculentos”, “granos enteros y legumbres”, “frutas”, “aceites vegetales”, y cargas factoriales negativas para los grupos “productos de panadería, pastelería y galletitas”, “platos populares”, “bebidas e infusiones azucaradas” y “postres y dulces”. Es de destacar que dicho patrón, denominado “Prudente” no surgió en el análisis de la muestra general, y se correlacionó positivamente con la ingesta de fibra, azúcares totales, carbohidratos y proteínas, y negativamente con el consumo de ácidos grasos saturados y azúcares libres (Tabla 4.2.12).

Tabla 4.2.11. Matriz de cargas factoriales de los patrones alimentarios de los homocigotas TT.

Factor	Prudente	Occidental	Azúcar-carne-alcohol	Almidón-azúcar
Leche y yogur	-	-0,24	-	0,53
Grasas animales	-0,22	0,44	-0,49	-
Carnes y huevos	0,22	-0,30	0,27	-
Carnes procesadas	-	0,67	-	-0,25
Platos populares	-0,36	0,32	-	-
Pan, granos refinados y vegetales feculentos	-0,27	-	-0,32	0,27
Granos enteros y legumbres	0,67	-	0,23	-
Vegetales no feculentos	0,79	0,21	-	-
Aceites vegetales	0,48	-	-0,21	0,47
Frutas	0,61	-	-	0,24
Productos de panadería, pastelería y galletitas	-0,56	-	-	0,34
Snacks dulces y salados	-	0,64	0,21	-
Postres y dulces	-0,31	0,38	-	0,56
Bebidas e infusiones azucaradas	-0,35	-	0,45	0,43
Bebidas endulzadas artificialmente	-	0,57	-	-
Agua e infusiones	0,29	0,41	-	-
Bebidas alcohólicas	-	0,21	0,80	-
% de la varianza explicado	15,73	12,36	9,10	8,24

Se utilizó el Análisis de Componentes Principales como método de extracción para la obtención de los patrones alimentarios principales de la submuestra de homocigotas TT. El porcentaje (%) de la varianza explicado por cada patrón alimentario se presenta en la última fila.

Tabla 4.2.12. Correlación parcial entre las puntuaciones de adherencia a los patrones alimentarios de los homocigotas TT y la ingesta de nutrientes.

Nutrientes	Patrones alimentarios			
	Prudente	Occidental	Azúcar-carne-alcohol	Almidón-azúcar
Carbohidratos (g/d)	0,285***	-0,262***	-0,146	0,414***
Azúcares totales (g/d)	0,319***	-0,075	0,003	0,626***
Azúcares libres (g/d)	-0,381***	0,039	0,130	0,479***
Proteínas (g/d)	0,262***	-0,055	-0,086	-0,242**
Grasas totales (g/d)	-0,133	0,334***	-0,127	0,085
AGS (g/d)	-0,390***	0,445***	-0,024	-0,074
AGMI (g/d)	0,093	0,344***	0,041	0,190*
AGPI (g/d)	0,071	0,119	-0,059	0,037
Colesterol (mg/d)	0,177	0,049	0,005	-0,170*
Fibra (g/d)	0,839***	-0,184*	-0,205**	0,069

Se determinaron los coeficientes de correlación parcial ajustados por la energía total entre las puntuaciones de adherencia a los patrones alimentarios de los homocigotas TT y la ingesta de carbohidratos, azúcares totales y libres, proteínas, grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI), colesterol

y fibra, expresados en gramos por día (g/d) o miligramos por día (mg/d). ***p valor <0,001; ** p valor <0,01; * p valor <0,05.

4.2.4. Interacciones gen*dieta sobre fenotipos asociados a obesidad.

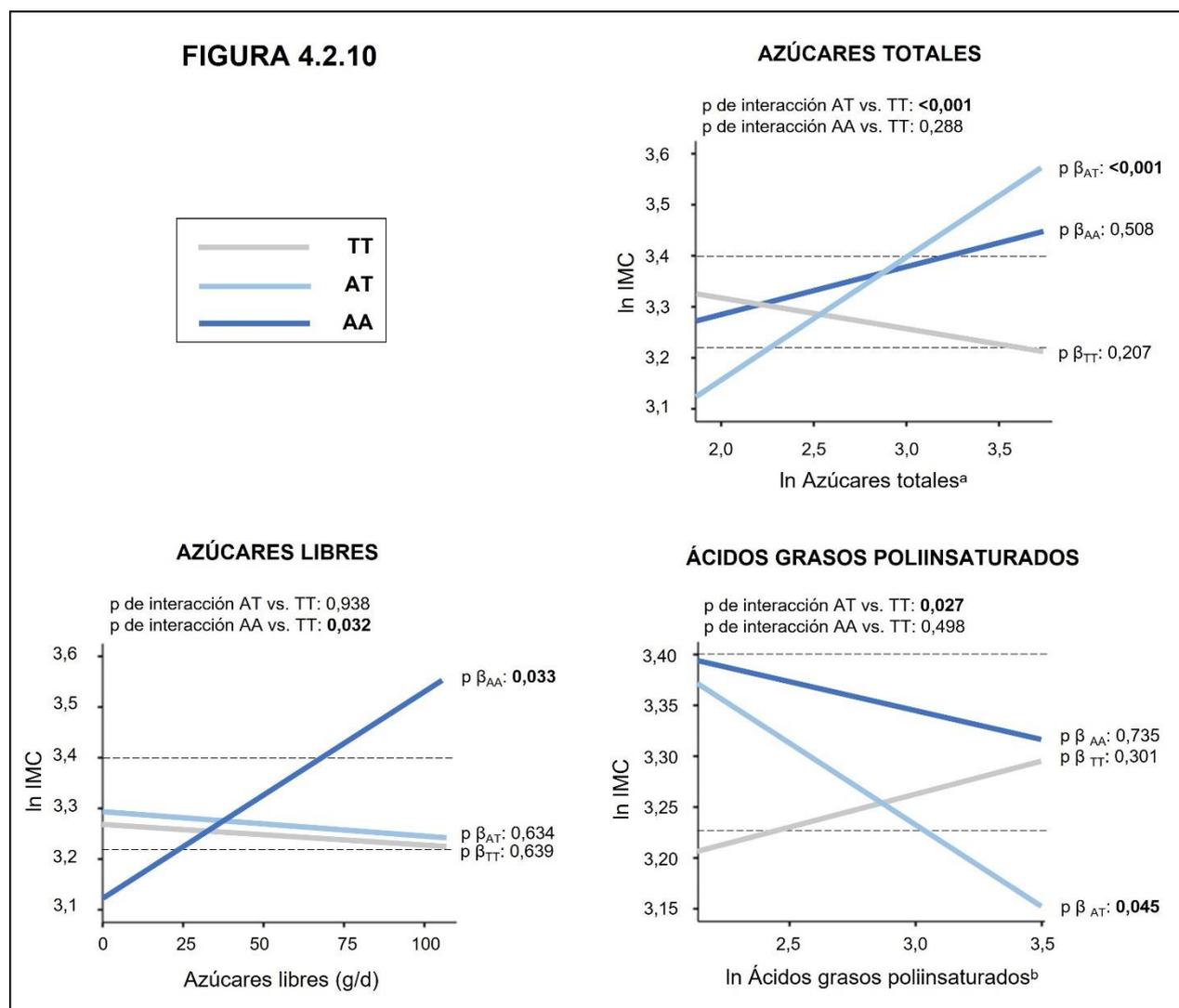
4.2.4.1. Interacciones gen*nutriente.

El efecto de la interacción entre el consumo de los distintos nutrientes y los genotipos en FTO sobre el IMC, porcentaje de masa grasa, porcentaje de masa muscular y nivel de grasa visceral se analizó mediante regresión lineal múltiple incluyendo el término de interacción en el modelo y mediante ANOVA multifactorial con interacción.

En la Tabla 4.2.13, se muestran los resultados obtenidos mediante regresión lineal múltiple cuando la variable dependiente fue el IMC. En este caso, se encontraron interacciones gen*nutriente significativas para el consumo de azúcares totales, azúcares libres y ácidos grasos poliinsaturados (Figura 4.2.10). Como se puede observar, para los heterocigotas se encontró una dependencia directa del IMC con la ingesta de azúcares totales y el término de interacción fue significativo al comparar con los no portadores. Asimismo, para los homocigotas AA se encontró una dependencia directa del IMC con la ingesta de azúcares libres y el término de interacción fue significativo al comparar con los no portadores. En el caso de los ácidos grasos poliinsaturados, se evidenció una disminución del IMC al aumentar su ingesta para los heterocigotas, y el término de interacción fue significativo al comparar con los con los no portadores. Por otra parte, mediante ANOVA factorial (Tabla 4.2.14) también se encontró una interacción gen*nutriente estadísticamente significativa para la ingesta de azúcares totales; cuando la ingesta de azúcares totales fue alta, los heterocigotas tuvieron un IMC significativamente mayor al de los no portadores TT, y además su IMC fue significativamente mayor al pasar de una baja ingesta a una alta ingesta de azúcares totales (Figura 4.2.11). La figura 4.2.11, muestra también, los efectos simples encontrados para la alta ingesta de azúcares libres, la baja ingesta de proteínas y la alta ingesta de ácidos grasos saturados. Cuando la ingesta de azúcares libres fue alta, los homocigotas AA tuvieron un IMC significativamente mayor a los no portadores (15 %), alcanzando el punto de corte de 30 kg/m² y, por lo tanto, el rango de obesidad. Además, cuando la ingesta de proteínas fue baja, los portadores del alelo de riesgo A (AT y AA) tuvieron un IMC significativamente mayor al de los no portadores; en el caso de los

homocigotas AA el IMC promedio para baja ingesta de proteínas también se encontró por encima del valor de corte de 30 kg/m². Por último, se observó que cuando la ingesta de ácidos grasos saturados fue alta, los homocigotas AA tuvieron un IMC significativamente mayor al de los no portadores, también superando el punto de corte para obesidad.

Figura 4.2.10. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el IMC mediante regresión lineal múltiple.



Se realizó el análisis de regresión lineal múltiple para modelar la dependencia del índice de masa corporal (IMC), expresado en kilogramos por metro cuadrado (kg/m²), con el genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y la ingesta de nutrientes expresada como porcentaje de la energía total (a) o en gramos por día ajustados por la energía total (g/d o b), incluyendo en el modelo el término de interacción gen*nutriente. Las variables que no presentaron una distribución simétrica se transformaron logarítmicamente (ln). Se presenta la significancia estadística del efecto simple para los TT ($p \beta_{TT}$), AT ($p \beta_{AT}$) y AA ($p \beta_{AA}$) y la significancia del término de interacción entre heterocigotas y homocigotas TT (p de interacción AT vs. TT) y entre homocigotas AA y TT (p de interacción AA vs. TT) para el análisis del modelo. Las líneas punteadas horizontales representan los puntos de corte para sobrepeso y obesidad de acuerdo al valor del ln IMC mayor o igual a 3,22 y menor a 3,40, y mayor o igual a 3,40, respectivamente.

Tabla 4.2.13. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el IMC mediante el análisis de regresión lineal múltiple.

Nutrientes	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	
Energía total (kcal/d) ^a	0,06 (-0,05; 0,17)	0,259	0,07 (-0,08; 0,23)	0,353	0,14 (-0,07; 0,36)	0,188	0,901 ¹ ; 0,498 ²
Carbohidratos							
% E	0,001 (-0,004; 0,006)	0,833	0,004 (-0,002; 0,011)	0,208	0,004 (-0,009; 0,017)	0,577	0,387 ¹ ; 0,659 ²
g/d	-0,002 (-0,005; 0,008)	0,720	0,003 (-0,009; 0,007)	0,611	0,007 (-0,001; 0,020)	0,524	0,539 ¹ ; 0,468 ²
Azúcares totales							
% E ^a	-0,06 (-0,16; 0,04)	0,207	0,24 (0,12; 0,36)	<0,001	0,09 (-0,17; 0,35)	0,508	<0,001¹ ; 0,288 ²
g/d	-0,005 (-0,020; 0,007)	0,433	0,010 (-0,004; 0,020)	0,180	0,001 (-0,002; 0,004)	0,522	0,122 ¹ ; 0,381 ²
Azúcares libres							
% E ^a	0,02 (-0,04; 0,07)	0,562	0,01 (-0,07; 0,10)	0,814	0,10 (-0,07; 0,26)	0,243	0,917 ¹ ; 0,347 ²
g/d	-0,004 (-0,020; 0,001)	0,639	-0,005 (-0,020; 0,002)	0,634	0,004 (0,003; 0,008)	0,033	0,938 ¹ ; 0,032²
Proteínas							
% E ^a	0,27 (0,04; 0,49)	0,020	-0,05 (-0,32; 0,23)	0,743	-0,12 (-0,54; 0,30)	0,572	0,083 ¹ ; 0,112 ²
g/d	0,002 (-0,006; 0,005)	0,128	0,002 (-0,001; 0,005)	0,210	-0,002 (-0,006; 0,002)	0,281	0,908 ¹ ; 0,086 ²
Grasas totales							
% E	-0,004 (-0,009; 0,001)	0,102	-0,007 (-0,018; 0,003)	0,166	0,012 (-0,011; 0,035)	0,309	0,584 ¹ ; 0,180 ²
g/d	-0,002 (-0,004; 0,002)	0,075	0,002 (-0,009; 0,005)	0,157	0,001 (-0,008; 0,011)	0,787	0,061 ¹ ; 0,521 ²
AGS							
% E	-0,009 (-0,022; 0,002)	0,115	-0,006 (-0,028; 0,015)	0,572	-0,012 (-0,049; 0,025)	0,517	0,775 ¹ ; 0,905 ²

g/d	-0,005 (-0,011; 0,009)	0,100	0,003 (-0,006; 0,013)	0,450	0,009 (-0,012; 0,031)	0,384	0,129 ¹ ; 0,202 ²
AGMI							
% E	-0,014 (-0,026; -0,001)	0,030	-0,014 (-0,034; 0,005)	0,137	-0,010 (-0,049; 0,029)	0,621	0,951 ¹ ; 0,846 ²
g/d	-0,006 (-0,010; -0,001)	0,013	0,002 (-0,006; 0,011)	0,553	0,003 (-0,009; 0,016)	0,591	0,082 ¹ ; 0,173 ²
AGPI							
% E ^a	0,08 (-0,03; 0,19)	0,157	-0,11 (-0,25; 0,04)	0,152	-0,16 (-0,41; 0,10)	0,227	0,045¹ ; 0,097 ²
g/d ^a	0,06 (-0,06; 0,18)	0,301	-0,16 (-0,31; -0,01)	0,045	-0,06 (-0,38; 0,27)	0,735	0,027¹ ; 0,498 ²
Colesterol (mg/d)	0,002 (-0,003; 0,003)	0,895	-0,003 (-0,040; 0,003)	0,859	-0,004 (-0,010; 0,002)	0,171	0,820 ¹ ; 0,193 ²
Fibra (g/d)	-0,001 (-0,005; 0,002)	0,499	0,006 (-0,001; 0,011)	0,056	0,001 (-0,011; 0,014)	0,827	0,055 ¹ ; 0,369 ²

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de energía total, carbohidratos, azúcares totales y libres, proteínas, grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI), colesterol y fibra y los genotipos sobre el IMC, se realizó el análisis de regresión lineal múltiple. Para ello, se incorporó en el modelo al IMC transformado logarítmicamente (ln) como variable dependiente, a la ingesta de energía total, expresada en kilocalorías por día (kcal/d), y a la ingesta de nutrientes como porcentaje de la energía total (% E) y en gramos por día (g/d) o miligramos por día (mg/d) ajustados por la energía total como covariable, al genotipo mediante el modelo codominante (¹ AT vs. TT; ² AA vs. TT) como factor potencial de diseño, y el término de interacción entre la ingesta de nutrientes y el genotipo como regresor. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de los coeficientes de regresión (β) individuales con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%). ^a datos transformados logarítmicamente.

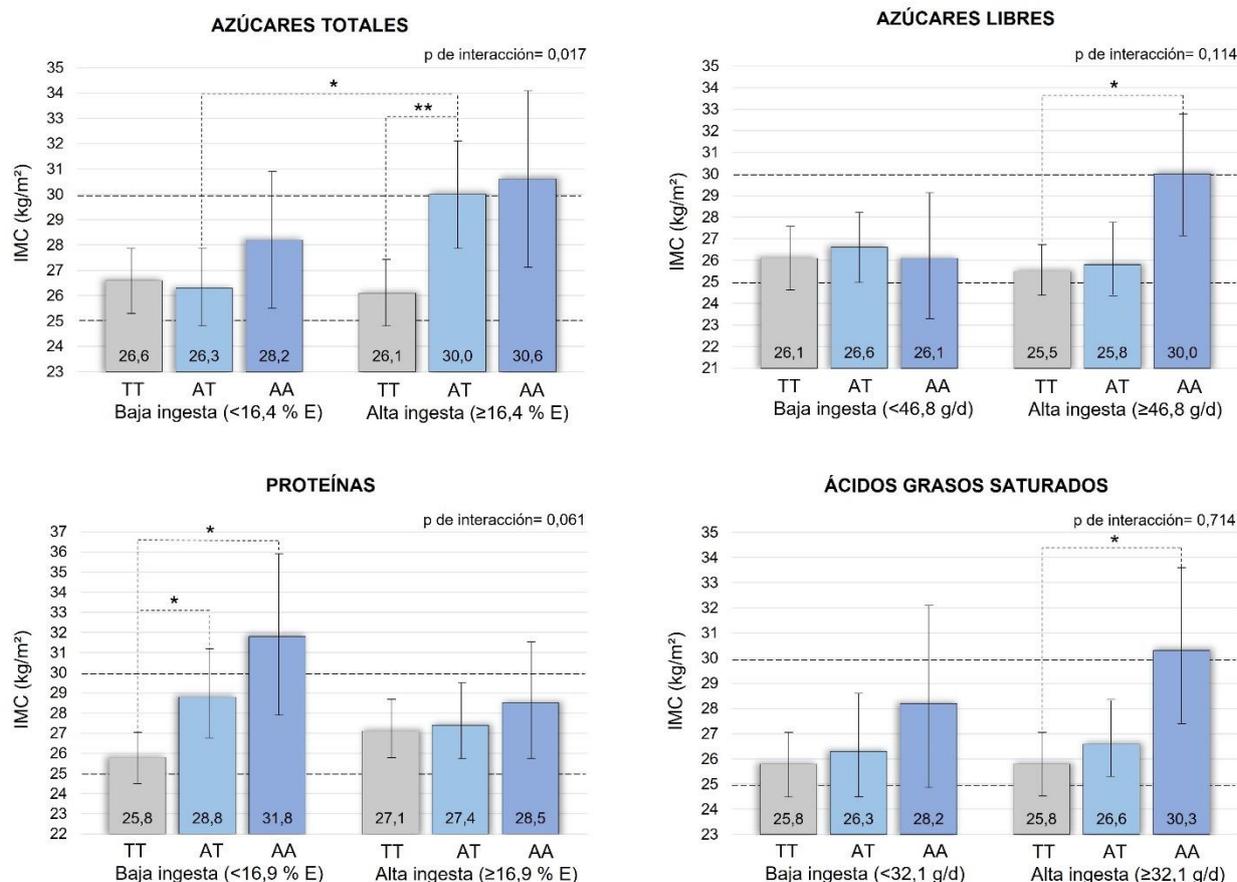
Tabla 4.2.14. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el IMC mediante el análisis de ANOVA multifactorial.

Nutrientes	Nivel de ingesta	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)	Test de Tukey (valor p)
		IMC	IC 95%	IMC	IC 95%	IMC	IC 95%		
Energía total	Baja (<2319 kcal)	25,8	24,8-27,1	27,67	26,1-29,7	28,2	25,3-31,8	0,983	N/S
	Alta (≥2319 kcal)	26,8	25,3-28,2	28,2	26,6-30,3	29,4	26,1-32,8		
Carbohidratos									
% E	Baja (<45,9%)	25,5	24,3-27,1	26,6	25,0-28,2	28,5	26,1-31,5	0,568	N/S
	Alta (≥45,9%)	26,3	25,0-27,7	28,8	26,8-31,2	30,6	26,6-35,2		
g/d	Baja (<257 g/d)	25,5	24,1-26,8	25,8	24,5-27,1	27,4	25,3-30,0	0,692	N/S
	Alta (≥257 g/d)	25,5	24,5-26,8	26,6	24,8-28,5	29,7	25,8-34,1		
Azúcares totales									
% E	Baja (<16,4%)	26,6	25,3-27,9	26,3 ²	24,8-27,9	28,2	25,5-30,9	0,017	0,007¹; 0,026²
	Alta (≥16,4%)	26,1 ¹	24,8-27,4	30,0 ^{1;2}	27,9-32,1	30,6	27,1-34,1		
g/d	Baja (<90,5 g/d)	26,8	25,3-28,5	25,8	24,2-27,1	27,1	24,8-29,7	0,065	N/S
	Alta (≥90,5 g/d)	26,1	24,8-27,1	27,7	25,8-29,4	30,0	26,3-34,1		
Azúcares libres									
% E	Baja (<8,2%)	26,1	24,8-27,4	27,9	26,1-30,0	30,0	26,6-33,5	0,663	N/S
	Alta (≥8,2%)	26,6	25,0-28,2	27,9	26,1-30,0	28,2	25,0-31,5		
g/d	Baja (<46,8 g/d)	26,1	24,8-27,7	26,6	25,0-28,2	26,1	23,3-29,1	0,114	0,033³
	Alta (≥46,8 g/d)	25,5 ³	24,3-26,8	25,8	24,3-27,7	30,0 ³	27,1-32,8		
Proteínas									
% E	Baja (<16,9%)	25,8 ^{4;5}	24,5-27,1	28,8 ⁴	26,8-31,2	31,8 ⁵	27,9-35,9	0,061	0,049⁴; 0,036⁵
	Alta (≥16,9%)	27,1	25,8-28,7	27,4	25,8-29,4	28,5	25,8-31,5		
g/d	Baja (<95,0 g/d)	25,3 ⁶	24,1-26,3	25,5	24,1-27,1	30,3 ⁶	27,1-33,5	0,107	0,032⁶
	Alta (≥95,0 g/d)	26,6	25,3-27,9	27,1	25,5-28,8	27,1	24,8-30,0		
Grasas totales									
% E	Baja (<38,2%)	26,8	25,3-28,2	28,2	26,1-30,3	31,5	26,3-37,7	0,918	N/S
	Alta (≥38,2%)	25,5	24,3-26,8	26,8	25,3-28,5	28,8	26,6-31,5		
g/d	Baja (<96,7 g/d)	26,6	25,3-27,9	25,8	23,8-27,7	27,1	23,8-30,9	0,180	N/S
	Alta (≥96,7 g/d)	25,5	24,1-26,8	26,8	25,5-28,5	28,5	26,1-31,5		
AGS									
% E	Baja (<13,0%)	26,8	25,3-28,2	28,8	26,6-30,9	29,7	26,1-33,8	0,936	N/S
	Alta (≥13,0%)	25,8	24,5-27,4	27,4	25,8-29,1	28,8	26,1-31,8		

g/d	Baja (<32,1 g/d)	25,8	24,5-27,1	26,3	24,5-28,5	28,2	24,8-32,1	0,714	0,044⁷
	Alta (≥32,1 g/d)	25,8 ⁷	24,5-27,1	26,6	25,3-28,2	30,3 ⁷	27,4-33,5		
AGMI									
% E	Baja (<13,4%)	26,6	25,3-27,9	28,5	26,8-30,6	28,8	25,0-33,1	0,695	N/S
	Alta (≥13,4%)	26,3	25,0-27,9	27,1	25,5-29,1	29,1	26,3-31,8		
g/d	Baja (<33,6 g/d)	26,3	25,0-27,4	26,8	25,3-28,5	27,4	24,1-31,2	0,598	N/S
	Alta (≥33,6 g/d)	26,1	24,5-27,4	26,1	24,5-27,4	28,8	26,3-31,5		
AGPI									
% E	Baja (<7,0%)	25,5	24,3-27,1	27,7	25,8-29,4	29,1	26,1-32,78	0,852	N/S
	Alta (≥7,0%)	26,3	25,0-27,9	27,9	26,1-30,0	28,8	25,8-32,1		
g/d	Baja (<18,5 g/d)	26,1	24,8-27,1	25,8	24,5-27,1	28,8	26,1-31,8	0,523	N/S
	Alta (≥18,5 g/d)	26,8	25,5-27,9	26,6	24,5-28,5	27,1	24,5-30,0		
Colesterol (mg/d)	Baja (<386,0 g/d)	26,1	24,8-27,4	26,1	24,5-27,7	28,5	25,5-31,5	0,897	N/S
	Alta (≥386,0 g/d)	25,5	24,3-27,1	26,3	24,5-27,9	28,2	25,5-28,5		
Fibra (g/d)	Baja (<23,8 g/d)	26,3	25,0-27,7	25,8	24,3-27,1	28,5	26,3-31,2	0,164	N/S
	Alta (≥23,8 g/d)	26,1	24,8-27,4	28,2	26,3-30,0	28,5	24,3-33,8		

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de energía total, carbohidratos, azúcares totales y libres, proteínas, grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI), colesterol y fibra y los genotipos sobre el índice de masa corporal (IMC), el cual se presenta junto a su intervalo de confianza al 95% (IC 95%), se realizó el análisis de ANOVA multifactorial. Para ello, se incorporó en el modelo como variable dependiente al IMC, como factores potenciales de diseño a la ingesta de energía total, expresada en kilocalorías por día (kcal/d), y a la ingesta de nutrientes como porcentaje de la energía total (% E) y en gramos por día (g/d) o miligramos por día (mg/d) ajustados por la energía total, categorizadas en “Baja ingesta” y “Alta ingesta” de acuerdo a la media, y al genotipo mediante el modelo codominante (AA vs. AT vs. TT), y como variable independiente el término de interacción entre la ingesta de nutrientes y el genotipo. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de cada una de las combinaciones posibles para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey.

Figura 4.2.11. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el IMC mediante ANOVA multifactorial.



Índice de masa corporal (IMC) promedio, expresado en kilogramos por metro cuadrado (kg/m²) en función del genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y de la ingesta de nutrientes dicotomizada por la media, expresada como porcentaje de la energía total (% E) o en gramos por día ajustados por la energía total (g/d). El análisis de ANOVA multifactorial se realizó contemplando la significancia estadística del término de interacción y de cada combinación posible para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey. *: valor p <0,05; **: valor p <0,01. Las líneas punteadas horizontales representan los puntos de corte para sobrepeso y obesidad de acuerdo al valor de IMC mayor o igual a 25 y menor a 30, y mayor o igual a 30, respectivamente.

La Tabla 4.2.15, muestra los resultados obtenidos mediante regresión lineal múltiple cuando la variable dependiente fue el porcentaje de masa grasa. Para esta variable, se encontraron interacciones gen*nutriente estadísticamente significativas para la ingesta de carbohidratos, azúcares totales, azúcares libres, grasas totales, ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados. Para la ingesta de carbohidratos, azúcares totales y azúcares libres (Figura 4.2.12) se encontró una dependencia directa del porcentaje de masa grasa con la ingesta de éstos para los homocigotas AA y una interacción estadísticamente significativa al comparar con los no portadores TT. Por el

contrario, se encontró una dependencia inversa del porcentaje de masa grasa con la ingesta de grasas totales, ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados (Figura 4.2.12), también para los homocigotas AA, e interacciones estadísticamente significativas al comparar con los no portadores TT. Por otra parte, la Tabla 4.2.16 muestra los resultados del análisis de ANOVA factorial sobre el porcentaje de masa grasa. En este caso, también se encontraron interacciones estadísticamente significativas para la ingesta de carbohidratos, azúcares totales, azúcares libres y grasas totales, pero además se encontró una interacción estadísticamente significativa para la ingesta de ácidos grasos saturados (Figura 4.2.13). Cuando la ingesta de ácidos grasos saturados fue baja, los homocigotas AA tuvieron un porcentaje de masa grasa menor al de los no portadores A, mientras que cuando se pasó de una ingesta baja a alta, el porcentaje de masa grasa se incrementó significativamente en los individuos AA, presentando valores mayores al de los portadores T.

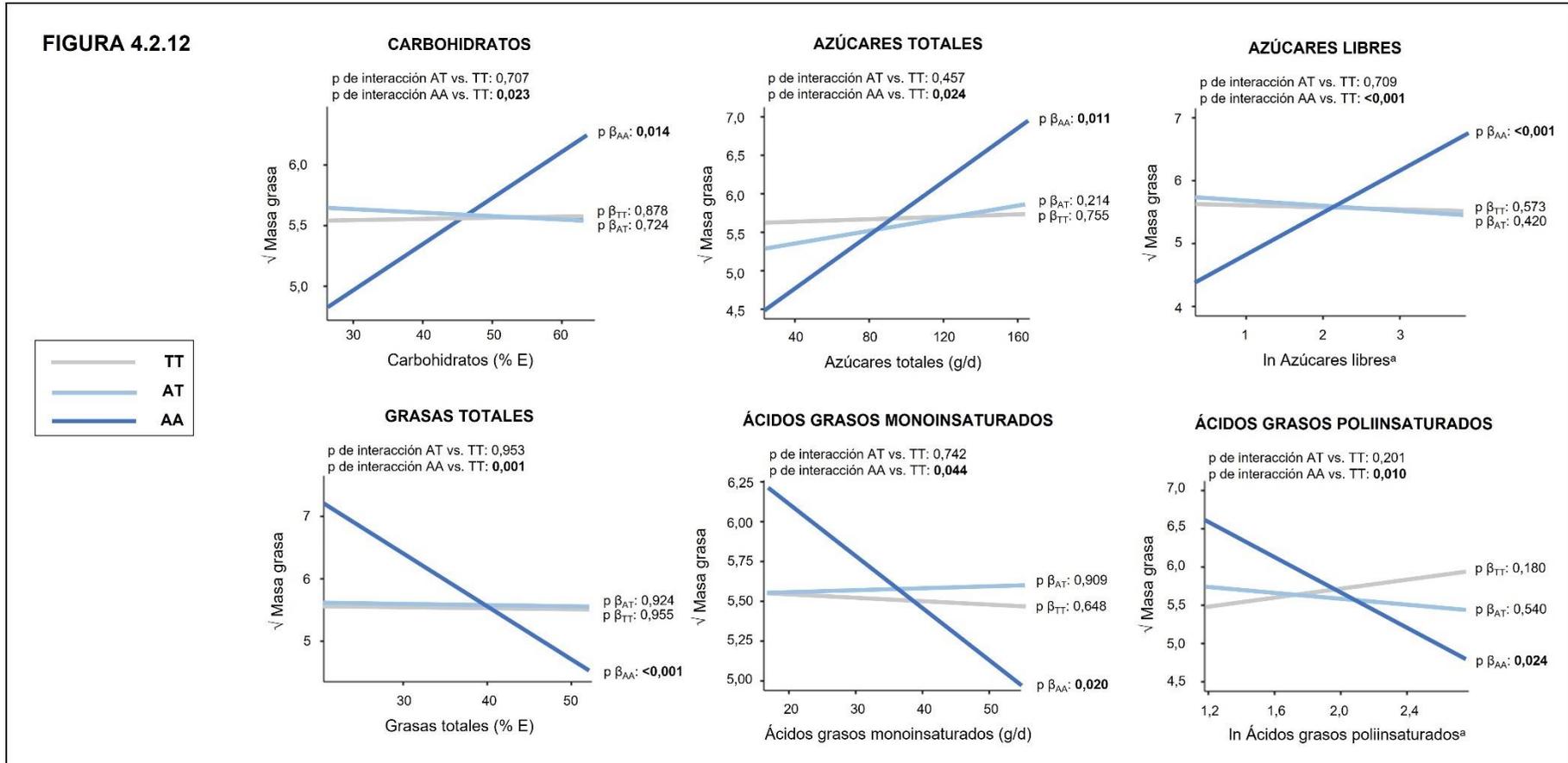
Tabla 4.2.15. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el porcentaje de masa grasa mediante el análisis de regresión lineal múltiple.

Nutrientes	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	
Energía total (kcal/d) ^a	-0,03 (-0,26; 0,21)	0,814	-0,04 (-0,38; 0,30)	0,823	0,41 (-0,07; 0,89)	0,093	0,959 ¹ ; 0,096 ²
Carbohidratos							
% E	0,009 (-0,010; 0,012)	0,878	-0,003 (-0,017; 0,012)	0,724	0,039 (0,008; 0,069)	0,014	0,707 ¹ ; 0,023²
g/d	0,006 (-0,004; 0,015)	0,796	0,004 (-0,009; 0,009)	0,106	0,012 (0,003; 0,021)	0,008	0,284 ¹ ; 0,024²
Azúcares totales							
% E ^a	-0,41 (-0,82; 0,02)	0,062	0,48 (-0,02; 0,97)	0,060	0,91 (-0,18; 2,01)	0,102	0,009¹; 0,029²
g/d	0,008 (-0,004; 0,016)	0,755	0,004 (-0,002; 0,010)	0,214	0,017 (0,004; 0,030)	0,011	0,457 ¹ ; 0,024²
Azúcares libres							
% E ^a	-0,03 (-0,15; 0,08)	0,537	-0,07 (-0,26; 0,11)	0,420	0,66 (0,31; 1,00)	<0,001	0,709 ¹ ; <0,001²
g/d	-0,005 (-0,007; 0,006)	0,897	-0,003 (-0,011; 0,006)	0,548	0,023 (0,007; 0,040)	0,006	0,706 ¹ ; 0,010²
Proteínas							
% E ^a	-0,29 (-0,79; 0,22)	0,262	0,34 (-0,26; 0,95)	0,261	-0,79 (-1,68; 0,09)	0,080	0,113 ¹ ; 0,333 ²
g/d	-0,003 (-0,009; 0,003)	0,313	0,004 (-0,002; 0,011)	0,222	-0,008 (-0,011; -0,002)	0,073	0,112 ¹ ; 0,357 ²
Grasas totales							
% E	-0,003 (-0,011; 0,010)	0,955	-0,001 (-0,022; 0,020)	0,924	-0,083 (-0,132; -0,036)	<0,001	0,953 ¹ ; 0,001²
g/d	0,004 (-0,004; 0,050)	0,858	-0,001 (-0,008; 0,005)	0,697	-0,025 (-0,048; -0,001)	0,038	0,671 ¹ ; 0,039²
AGS							

% E	-0,006 (-0,033; 0,020)	0,635	-0,008 (-0,054; 0,037)	0,710	0,009 (-0,075; 0,093)	0,824	0,936 ¹ ; 0,722 ²
g/d	0,003 (-0,014; 0,015)	0,970	-0,015 (-0,037; 0,007)	0,177	0,019 (-0,031; 0,070)	0,445	0,251 ¹ ; 0,470 ²
AGMI							
% E	-0,006 (-0,031; 0,019)	0,619	0,004 (-0,035; 0,042)	0,851	-0,056 (-0,135; 0,023)	0,163	0,666 ¹ ; 0,237 ²
g/d	-0,002 (-0,013; 0,008)	0,648	0,001 (-0,016; 0,018)	0,909	-0,032 (-0,059; -0,005)	0,020	0,742 ¹ ; 0,044²
AGPI							
% E ^a	0,29 (-0,14; 0,72)	0,180	-0,18 (-0,76; 0,40)	0,540	-1,15 (-2,16; -0,15)	0,024	0,201 ¹ ; 0,010²
g/d ^a	0,19 (-0,40; 0,77)	0,525	-0,45 (-1,19; 0,28)	0,225	-1,73 (-3,25; -0,20)	0,027	0,179 ¹ ; 0,022²
Colesterol (mg/d)	0,006 (-0,006; 0,020)	0,359	0,004 (-0,001; 0,012)	0,645	-0,002 (-0,004; 0,009)	0,181	0,871 ¹ ; 0,111 ²
Fibra (g/d)	0,005 (-0,005; 0,014)	0,359	0,001 (-0,012; 0,015)	0,823	-0,025 (-0,054; 0,003)	0,081	0,715 ¹ ; 0,059 ²

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de energía total, carbohidratos, azúcares totales y libres, proteínas, grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI), colesterol y fibra y los genotipos sobre el porcentaje (%) de masa grasa, se realizó el análisis de regresión lineal múltiple. Para ello, se incorporó en el modelo al % de masa grasa transformado mediante raíz cuadrada como variable dependiente, a la ingesta de energía total, expresada en kilocalorías por día (kcal/d) y a la ingesta de nutrientes como porcentaje de la energía total (% E) y en gramos por día (g/d) o miligramos por día (mg/d) ajustados por la energía total como covariable, al genotipo mediante el modelo codominante (¹AT vs. TT; ²AA vs. TT) como factor potencial de diseño, y el término de interacción entre la ingesta de nutrientes y el genotipo como regresor. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de los coeficientes de regresión (β) individuales con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%). ^a datos transformados logarítmicamente.

Figura 4.2.12. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el porcentaje de masa grasa mediante regresión lineal múltiple.



Se realizó el análisis de regresión lineal múltiple para modelar la dependencia de la masa grasa, expresada como porcentaje (%), con el genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y la ingesta de nutrientes expresada como porcentaje de la energía total (% E o ^a) o en gramos por día ajustados por la energía total (g/d), incluyendo en el modelo el término de interacción gen*nutriente. Las variables que no presentaron una distribución simétrica se transformaron logarítmicamente (ln) o

mediante raíz cuadrada ($\sqrt{\quad}$). Se presenta la significancia estadística del efecto simple para los TT ($p_{\beta_{TT}}$), AT ($p_{\beta_{AT}}$) y AA ($p_{\beta_{AA}}$) y la significancia del término de interacción entre heterocigotas y homocigotas TT (p de interacción AT vs. TT) y entre homocigotas AA y TT (p de interacción AA vs. TT) para el análisis del modelo.

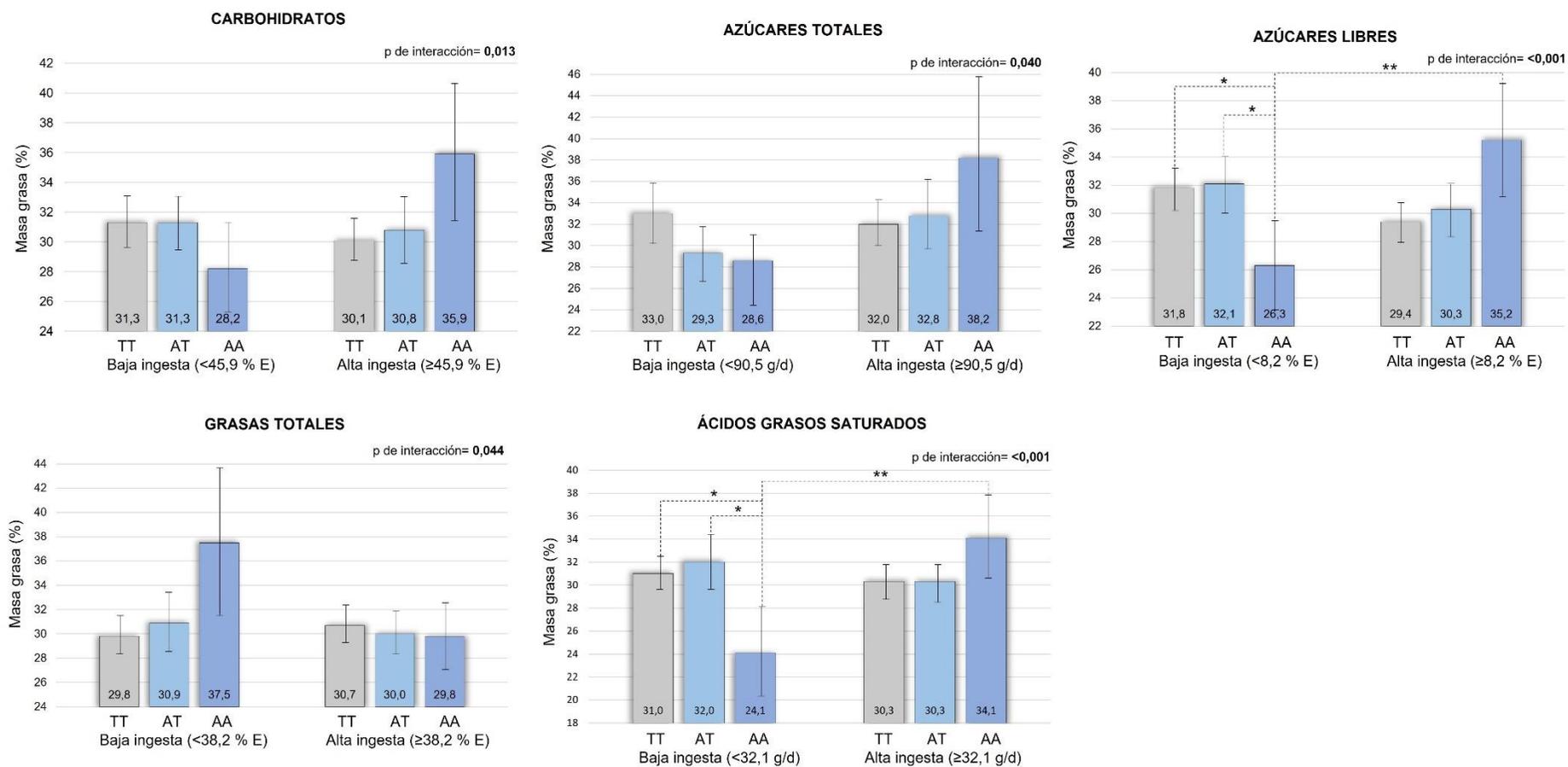
Tabla 4.2.16. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el porcentaje de masa grasa mediante el análisis de ANOVA multifactorial.

Nutrientes	Nivel de ingesta	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (Valor p)	Test de Tukey (valor p)
		% MG	IC 95%	% MG	IC 95%	% MG	IC 95%		
Energía total	Baja (<2319 kcal)	30,8	29,4-32,3	31,5	29,6-33,5	28,3	25,0-31,9	0,233	N/S
	Alta (≥2319 kcal)	30,1	28,6-31,8	30,7	28,7-32,8	32,6	28,-36,8		
Carbohidratos									
% E	Baja (<45,9%)	31,3	29,6-33,1	31,3	29,5-33,1	28,2	25,3-31,3	0,013	N/S
	Alta (≥45,9%)	30,1	28,8-31,6	30,8	28,6-33,1	35,9	31,4-40,7		
g/d	Baja (<257 g/d)	30,8	28,9-32,8	30,3	28,5-31,9	28,1	25,3-31,0	0,049	N/S
	Alta (≥257 g/d)	30,4	28,9-31,7	31,0	28,7-33,4	35,3	30,3-40,8		
Azúcares totales									
% E	Baja (<16,4%)	32,5	30,0-35,1	29,7	27,1-32,5	30,3	25,3-35,5	0,320	N/S
	Alta (≥16,4%)	32,2	30,0-34,3	32,7	29,4-36,2	34,9	29,3-41,1		
g/d	Baja (<90,5 g/d)	33,0	30,1-35,9	29,3	26,7-31,8	28,6	24,3-31,0	0,040	N/S
	Alta (≥90,5 g/d)	32,0	30,0-34,1	32,8	29,7-36,2	38,2	31,3-45,7		
Azúcares libres									
% E	Baja (<8,2%)	31,8 ²	30,3-33,3	32,1 ¹	30,1-34,1	26,3 ^{1;2;3}	23,3-29,5	<0,001	0,035^{1;2}; 0,009³
	Alta (≥8,2%)	29,4	28,0-30,9	30,3	28,4-32,2	35,2 ³	31,3-39,3		
g/d	Baja (<46,8 g/d)	31,8	29,1-34,7	31,0	28,2-34,1	26,7	21,2-32,8	0,042	N/S
	Alta (≥46,8 g/d)	31,8	29,6-34,2	30,6	27,4-33,9	37,6	32,2-43,4		
Proteínas									
% E	Baja (<16,9%)	30,7	29,3-32,2	29,7	27,7-31,9	32,8	28,8-37,2	0,167	N/S
	Alta (≥16,9%)	30,8	29,2-32,5	31,8	29,9-33,8	29,4	26,2-32,6		
g/d	Baja (<95,0 g/d)	32,7	30,6-35,1	28,7	25,9-31,7	34,6	29,2-40,6	0,062	N/S
	Alta (≥95,0 g/d)	31,3	29,1-33,5	32,5	29,7-35,3	29,1	24,3-34,2		
Grasas totales									
% E	Baja (<38,2%)	29,8	28,3-31,3	30,9	28,5-33,4	37,5	31,6-43,8	0,044	N/S
	Alta (≥38,2%)	30,7	29,2-32,3	30,0	28,3-31,9	29,8	27,1-32,7		
g/d	Baja (<96,7 g/d)	30,6	29,2-32,0	30,8	28,5-33,3	33,5	29,2-38,3	0,196	N/S
	Alta (≥96,7 g/d)	30,8	29,2-32,4	30,6	28,8-32,3	28,3	25,1-31,6		

AGS									
% E	Baja (<13,0%)	31,0	29,6-32,4	32,0	29,6-34,5	26,2 ⁴	22,7-29,9	0,005	0,034⁴
	Alta (≥13,0%)	30,0	28,6-31,6	30,5	28,7-32,2	33,8 ⁴	30,5-37,2		
g/d	Baja (<32,1 g/d)	31,0 ⁵	29,6-32,5	32,0 ⁶	29,6-34,5	24,1 ^{5;6;7}	20,3-28,1	<0,001	0,029⁵; 0,026⁶; 0,004⁷
	Alta (≥32,1 g/d)	30,3	28,7-31,8	30,3	28,5-31,9	34,1 ⁷	30,6-37,8		
AGMI									
% E	Baja (<13,4%)	30,5	29,2-31,9	30,9	28,9-33,0	34,1	29,7-38,7	0,450	N/S
	Alta (≥13,4%)	30,4	28,8-32,0	31,0	29,1-33,0	30,3	27,1-33,5		
g/d	Baja (<33,6 g/d)	30,9	29,6-32,4	31,7	29,7-33,8	33,3	28,8-38,1	0,298	N/S
	Alta (≥33,6 g/d)	30,4	28,7-32,0	29,8	28,0-31,6	28,1	25,1-31,3		
AGPI									
% E	Baja (<7,0%)	30,56	29,1-32,0	31,3	29,5-33,0	35,8	31,5-40,5	0,128	N/S
	Alta (≥7,0%)	30,5	29,1-31,9	30,1	28,1-32,4	29,8	26,9-33,0		
g/d	Baja (<18,5 g/d)	31,6	29,4-33,8	29,3	26,9-31,7	36,0	30,4-42,3	0,101	N/S
	Alta (≥18,5 g/d)	33,0	30,6-35,4	33,5	29,6-37,7	30,5	25,6-35,8		
Colesterol (mg/d)	Baja (<386,0 g/d)	31,0	29,6-32,6	31,1	29,3-33,1	32,8	29,3-36,7	0,229	N/S
	Alta (≥386,0 g/d)	30,7	29,2-32,3	30,6	28,7-32,5	27,9	24,5-31,4		
Fibra (g/d)	Baja (<23,8 g/d)	29,9	28,5-31,4	30,4	28,5-32,3	31,3	28,3-34,3	0,141	N/S
	Alta (≥23,8 g/d)	31,9	30,3-33,6	31,3	29,2-33,3	26,6	21,6-32,3		

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de energía total, carbohidratos, azúcares totales y libres, proteínas, grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI), colesterol y fibra y los genotipos sobre el porcentaje de masa grasa (% MG), el cual se presenta junto a su intervalo de confianza al 95% (IC 95%), se realizó el análisis de ANOVA multifactorial. Para ello, se incorporó en el modelo como variable dependiente al % MG, como factores potenciales de diseño a la ingesta de energía total, expresada en kilocalorías por día (kcal/d) y a la ingesta de nutrientes como porcentaje de la energía total (% E) y en gramos por día (g/d) o miligramos por día (mg/d) ajustados por la energía total, categorizadas en “Baja ingesta” y “Alta ingesta” de acuerdo a la media, y al genotipo mediante el modelo codominante (AA vs. AT vs. TT), y como variable independiente el término de interacción entre la ingesta de nutrientes y el genotipo. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de cada una de las combinaciones posibles para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey.

Figura 4.2.13. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el porcentaje de masa grasa mediante ANOVA multifactorial.



Porcentaje (%) de masa grasa promedio en función del genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y de la ingesta de nutrientes dicotomizada por la media, expresada como porcentaje de la energía total (% E) o en gramos por día ajustados por la energía total (g/d). El análisis de ANOVA multifactorial se realizó contemplando la significancia estadística del término de interacción y de cada combinación posible para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey. *: valor $p < 0,05$; **: valor $p < 0,01$.

La Tabla 4.2.17, muestra los resultados obtenidos mediante regresión lineal múltiple cuando la variable dependiente fue el porcentaje de masa muscular. Para esta variable, se encontraron interacciones gen*nutriente estadísticamente significativas para la ingesta de azúcares totales, azúcares libres y ácidos grasos poliinsaturados (Figura 4.2.14). Para los homocigotas AA se encontró una dependencia inversa entre el porcentaje de masa muscular y la ingesta de azúcares totales y libres y una dependencia directa con la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados. Por otra parte, mediante ANOVA factorial (Tabla 4.2.18) se encontró además una interacción estadísticamente significativa con la ingesta de carbohidratos y de ácidos grasos saturados y monoinsaturados (Figura 4.2.15). Los homocigotas AA mostraron una reducción de la masa muscular al comparar entre voluntarios con baja y alta ingesta de ácidos grasos saturados.

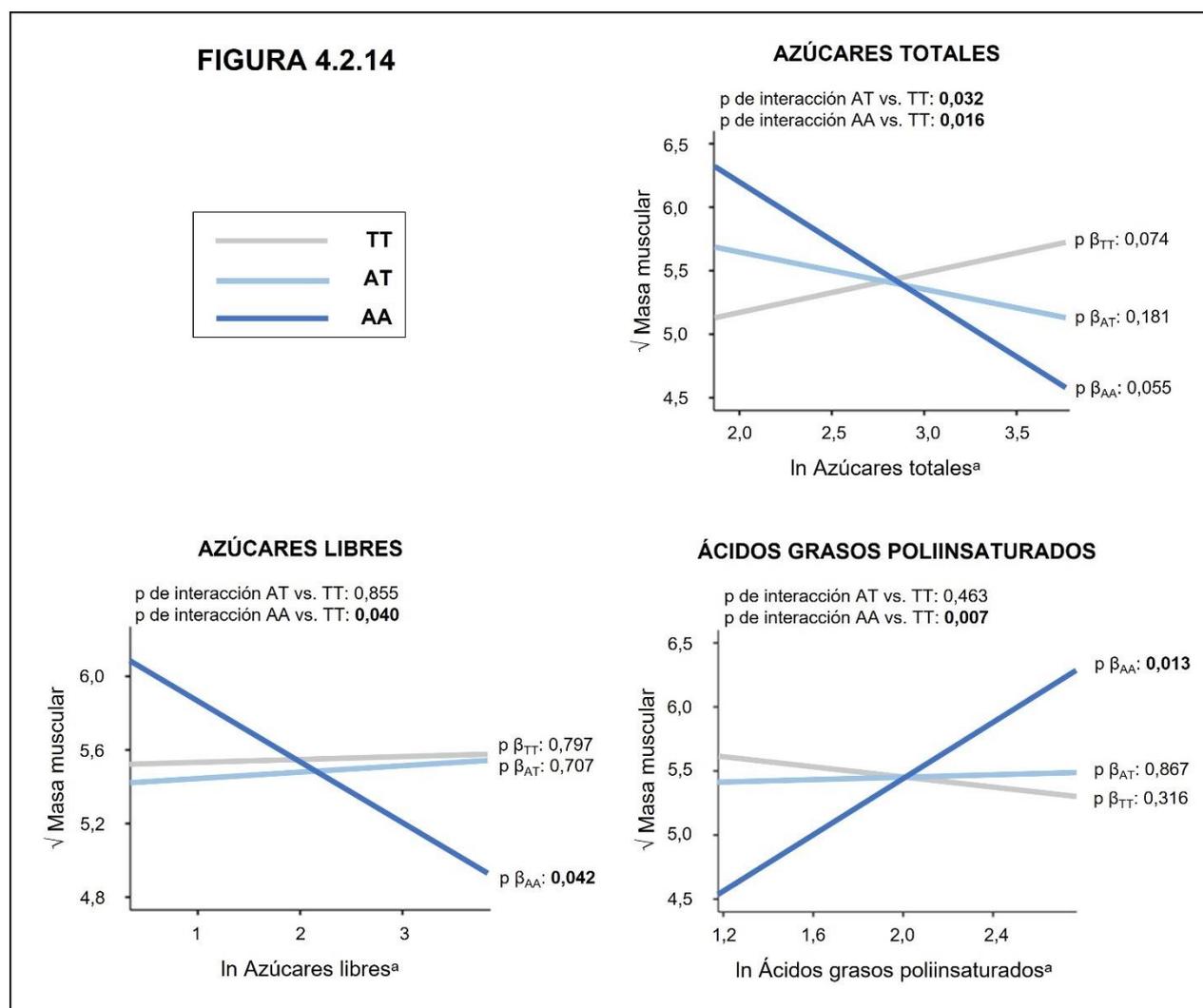
Tabla 4.2.17. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el porcentaje de masa muscular mediante el análisis de regresión lineal múltiple.

Nutrientes	TT		AT		AA		Interacción gen-dieta (valor p)
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	
Energía total (kcal/d) ^a	0,07 (-0,15; 0,28)	0,541	0,10 (-0,20; 0,40)	0,528	-0,08 (-0,51; 0,34)	0,703	0,871 ¹ ; 0,527 ²
Carbohidratos							
% E	0,010 (-0,008; 0,028)	0,261	-0,006 (-0,029; 0,017)	0,581	-0,029 (-0,079; 0,022)	0,261	0,262 ¹ ; 0,553 ²
g/d	-0,002 (-0,005; 0,002)	0,411	-0,004 (-0,008; 0,008)	0,102	-0,010 (-0,018; -0,002)	0,016	0,460 ¹ ; 0,068 ²
Azúcares totales							
% E ^a	0,32 (-0,03; 0,67)	0,074	-0,29 (-0,71; 0,13)	0,181	-0,92 (-1,86; 0,02)	0,055	0,032¹; 0,016²
g/d	-0,002 (-0,007; 0,002)	0,284	-0,002 (-0,008; 0,003)	0,382	-0,017 (-0,029; -0,006)	0,003	0,999 ¹ ; 0,016²
Azúcares libres							
% E ^a	0,01 (-0,09; 0,12)	0,797	0,03 (-0,13; 0,19)	0,707	-0,33 (-0,65; -0,01)	0,042	0,855 ¹ ; 0,040²
g/d	-0,002 (-0,008; 0,004)	0,441	0,001 (-0,006; 0,009)	0,698	-0,020 (-0,034; -0,005)	0,007	0,432 ¹ ; 0,029²
Proteínas							
% E ^a	0,28 (-0,15; 0,71)	0,196	-0,06 (-0,58; 0,47)	0,830	-0,02 (-0,81; 0,80)	0,995	0,326 ¹ ; 0,536 ²
g/d	0,004 (-0,002; 0,009)	0,201	-0,007 (-0,017; 0,005)	0,831	0,003 (-0,008; 0,009)	0,948	0,302 ¹ ; 0,519 ²
Grasas totales							
% E	-0,021 (-0,038; -0,003)	0,021	-0,004 (-0,040; 0,032)	0,822	0,025 (-0,055; 0,105)	0,535	0,414 ¹ ; 0,272 ²
g/d	-0,009 (-0,016; -0,001)	0,026	-0,005 (-0,017; 0,006)	0,358	0,031 (-0,004; 0,066)	0,079	0,643 ¹ ; 0,059 ²
AGS							

% E	0,005 (-0,017; 0,028)	0,635	0,005 (-0,035; 0,046)	0,792	0,010 (-0,059; 0,078)	0,781	0,998 ¹ ; 0,909 ²
g/d	0,002 (-0,013; 0,016)	0,823	0,006 (-0,017; 0,029)	0,611	-0,034 (-0,088; 0,020)	0,212	0,756 ¹ ; 0,207 ²
AGMI							
% E	-0,042 (-0,084; 0,001)	0,051	0,015 (-0,050; 0,080)	0,650	0,077 (-0,061; 0,215)	0,272	0,145 ¹ ; 0,106 ²
g/d	-0,013 (-0,031; 0,004)	0,137	-0,004 (-0,035; 0,026)	0,784	0,026 (-0,021; 0,073)	0,279	0,618 ¹ ; 0,128 ²
AGPI							
% E ^a	-0,19 (-0,55; 0,18)	0,316	0,04 (-0,45; 0,54)	0,867	1,11 (0,24; 1,98)	0,013	0,463 ¹ ; 0,007²
g/d ^a	0,06 (-0,42; 0,53)	0,808	0,23 (-0,37; 0,40)	0,456	1,22 (-0,01; 2,46)	0,052	0,663 ¹ ; 0,084 ²
Colesterol (mg/d)	0,005 (-0,002; 0,010)	0,147	0,002 (-0,007; 0,010)	0,698	0,010 (-0,006; 0,020)	0,216	0,578 ¹ ; 0,581 ²
Fibra (g/d)	-0,009 (-0,020; 0,008)	0,851	0,004 (-0,008; 0,017)	0,494	-0,002 (-0,029; 0,023)	0,833	0,495 ¹ ; 0,888 ²

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de energía total, carbohidratos, azúcares totales y libres, proteínas, grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI), colesterol y fibra y los genotipos sobre el porcentaje (%) de masa muscular, se realizó el análisis de regresión lineal múltiple. Para ello, se incorporó en el modelo al % de masa muscular transformado mediante raíz cuadrada como variable dependiente, a la ingesta de energía total, expresada en kilocalorías por día (kcal/d) y a la ingesta de nutrientes como porcentaje de la energía total (% E) y en gramos por día (g/d) o miligramos por día (mg/d) ajustados por la energía total como covariable, al genotipo mediante el modelo codominante (¹ AT vs. TT; ² AA vs. TT) como factor potencial de diseño, y el término de interacción entre la ingesta de nutrientes y el genotipo como regresor. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de los coeficientes de regresión (β) individuales con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%). ^a datos transformados logarítmicamente.

Figura 4.2.14. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el porcentaje de masa muscular mediante regresión lineal múltiple.



Se realizó el análisis de regresión lineal múltiple para modelar la dependencia de la masa muscular, expresada como porcentaje (%), con el genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y la ingesta de nutrientes expresada como porcentaje de la energía total ^(a), incluyendo en el modelo el término de interacción gen*nutriente. Las variables que no presentaron una distribución simétrica se transformaron logarítmicamente (ln) o mediante raíz cuadrada ($\sqrt{}$). Se presenta la significancia estadística del efecto simple para los TT (p β_{TT}), AT (p β_{AT}) y AA (p β_{AA}) y la significancia del término de interacción entre heterocigotas y homocigotas TT (p de interacción AT vs. TT) y entre homocigotas AA y TT (p de interacción AA vs. TT) para el análisis del modelo.

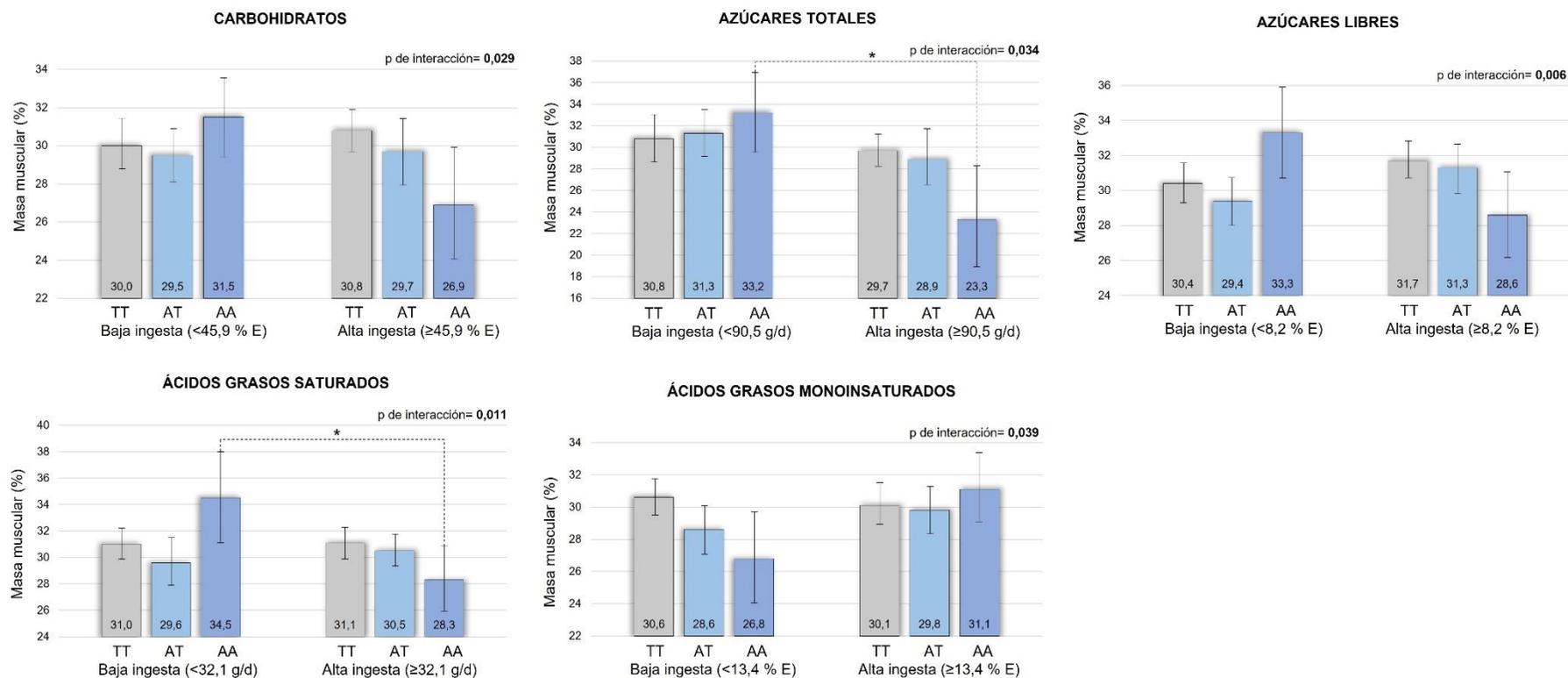
Tabla 4.2.18. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el porcentaje de masa muscular mediante el análisis de ANOVA multifactorial.

Nutrientes	Nivel de ingesta	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)	Test de Tukey (valor p)
		% MM	IC 95%	% MM	IC 95%	% MM	IC 95%		
Energía total	Baja (<2319 kcal)	30,5	29,3-31,6	29,3	27,8-30,8	30,8	28,3-33,4	0,763	N/S
	Alta (≥2319 kcal)	30,6	29,3-31,8	29,7	28,2-31,4	29,7	27,1-32,5		
Carbohidratos									
% E	Baja (<45,9%)	30,0	28,8-31,4	29,5	28,1-30,9	31,5	29,4-33,6	0,029	N/S
	Alta (≥45,9%)	30,8	29,7-31,9	29,7	28,0-31,5	26,9	24,1-29,9		
g/d	Baja (<257 g/d)	31,5	29,3-33,8	30,5	28,5-32,8	31,9	28,4-35,5	0,212	N/S
	Alta (≥257 g/d)	29,5	28,0-31,1	29,7	26,9-32,5	24,3	19,3-30,0		
Azúcares totales									
% E	Baja (<16,4%)	30,0	28,2-31,9	31,0	28,9-33,2	32,5	28,6-36,6	0,168	N/S
	Alta (≥16,4%)	29,5	27,9-31,1	28,9	26,4-31,6	26,0	22,2-30,3		
g/d	Baja (<90,5 g/d)	30,8	28,6-33,1	31,3	29,2-33,4	33,2 ¹	29,6-37,0	0,034	0,020¹
	Alta (≥90,5 g/d)	29,7	28,2-31,3	28,9	26,5-31,6	23,3 ¹	18,9-28,2		
Azúcares libres									
% E	Baja (<8,2%)	30,4	29,3-31,6	29,4	28,0-30,8	33,3	30,7-35,9	0,006	N/S
	Alta (≥8,2%)	31,7	30,7-32,8	31,3	29,8-32,6	28,6	26,2-31,1		
g/d	Baja (<46,8 g/d)	30,9	28,7-33,1	30,7	28,4-33,1	33,6	28,9-38,6	0,253	N/S
	Alta (≥46,8 g/d)	29,7	28,0-31,5	29,9	27,4-32,5	27,1	23,5-31,1		
Proteínas									
% E	Baja (<16,9%)	30,4	29,2-31,5	29,5	27,8-31,3	29,1	26,2-31,9	0,725	N/S
	Alta (≥16,9%)	30,1	28,8-31,4	29,2	27,7-30,6	30,3	28,1-32,6		
g/d	Baja (<95,0 g/d)	30,0	28,8-31,1	29,8	28,3-31,3	29,4	26,7-32,2	0,779	N/S
	Alta (≥95,0 g/d)	30,8	29,6-32,0	30,0	28,6-31,5	31,0	28,6-33,5		
Grasas totales									
% E	Baja (<38,2%)	31,3	30,3-32,4	30,4	28,6-32,2	27,8	24,1-31,6	0,267	N/S
	Alta (≥38,2%)	31,0	29,9-32,0	30,4	29,2-31,7	31,1	29,3-33,2		
g/d	Baja (<96,7 g/d)	31,3	30,3-32,3	30,5	28,7-32,2	28,5	25,6-31,7	0,185	N/S
	Alta (≥96,7 g/d)	30,9	29,8-32,2	30,5	29,2-31,6	32,0	29,8-32,3		

AGS									
% E	Baja (<13,0%)	30,9	29,9-31,9	29,5	27,9-31,1	33,1	30,3-36,1	0,048	N/S
	Alta (≥13,0%)	31,4	30,3-32,4	30,8	29,6-32,0	29,3	27,1-31,5		
g/d	Baja (<32,1 g/d)	31,0	29,9-32,2	29,6	27,9-31,4	34,5 ²	31,1-38,0	0,011	0,040²
	Alta (≥32,1 g/d)	31,1	29,9-32,3	30,5	29,3-31,7	28,3 ²	25,9-30,8		
AGMI									
% E	Baja (<13,4%)	30,6	29,5-31,7	28,6	27,1-30,1	26,8	24,1-29,7	0,039	N/S
	Alta (≥13,4%)	30,1	28,9-31,5	29,8	28,3-31,3	31,1	29,1-33,4		
g/d	Baja (<33,6 g/d)	30,8	29,2-32,5	29,5	27,0-31,9	25,5	20,8-30,7	0,040	N/S
	Alta (≥33,6 g/d)	29,4	27,5-31,4	31,0	28,8-33,4	32,5	28,8-36,5		
AGPI									
% E	Baja (<7,0%)	29,7	27,9-31,6	29,7	27,6-31,9	27,7	23,3-32,4	0,661	N/S
	Alta (≥7,0%)	30,1	28,5-31,9	29,7	29,2-34,7	30,1	26,4-34,2		
g/d	Baja (<18,5 g/d)	30,7	29,7-31,8	30,6	29,4-31,8	30,1	27,6-32,7	0,526	N/S
	Alta (≥18,5 g/d)	31,4	30,3-32,6	29,9	28,0-31,8	31,6	29,1-34,2		
Colesterol (mg/d)	Baja (<386,0 g/d)	30,3	29,3-31,4	29,9	28,6-31,4	30,6	28,3-33,1	0,925	N/S
	Alta (≥386,0 g/d)	31,6	30,5-32,6	30,8	29,5-32,2	31,3	28,7-33,9		
Fibra (g/d)	Baja (<23,8 g/d)	31,4	30,4-32,4	29,9	28,5-31,3	30,6	28,5-32,7	0,355	N/S
	Alta (≥23,8 g/d)	30,4	29,2-31,6	30,6	29,2-32,2	31,3	27,1-35,5		

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de energía total, carbohidratos, azúcares totales y libres, proteínas, grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI), colesterol y fibra y los genotipos sobre el porcentaje de masa muscular (% MM), el cual se presenta junto a su intervalo de confianza al 95% (IC 95%), se realizó el análisis de ANOVA multifactorial. Para ello, se incorporó en el modelo como variable dependiente al % MM, como factores potenciales de diseño a la ingesta de energía total, expresada en kilocalorías por día (kcal/d) y a la ingesta de nutrientes como porcentaje de la energía total (% E) y en gramos por día (g/d) o miligramos por día (mg/d) ajustados por la energía total, categorizadas en “Baja ingesta” y “Alta ingesta” de acuerdo a la media, y al genotipo mediante el modelo codominante (AA vs. AT vs. TT), y como variable independiente el término de interacción entre la ingesta de nutrientes y el genotipo. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de cada una de las combinaciones posibles para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey.

Figura 4.2.15. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el porcentaje de masa muscular mediante ANOVA multifactorial.



Porcentaje (%) de masa muscular promedio en función del genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y de la ingesta de nutrientes dicotomizada por la media, expresada como porcentaje de la energía total (% E) o en gramos por día ajustados por la energía total (g/d). El análisis de ANOVA multifactorial se realizó contemplando la significancia estadística del término de interacción y de cada combinación posible para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey. *: valor $p < 0,05$; **: valor $p < 0,01$.

La Tabla 4.2.19 muestra los resultados de regresión lineal múltiple sobre el nivel de grasa visceral. En este caso los términos de interacción fueron estadísticamente significativos para la ingesta calórica diaria y de azúcares libres, grasas totales, ácidos grasos saturados y fibra. Para los homocigotas AA se encontró una dependencia directa de la grasa visceral con la ingesta energética, de azúcares libres y de ácidos grasos saturados y una dependencia inversa con la ingesta de grasas totales y fibra (Figura 4.2.16). Mediante el análisis de ANOVA factorial se encontraron interacciones con las mismas variables, excepto con la ingesta de grasas totales (Tabla 4.2.20). En la Figura 4.2.17 se puede visualizar el efecto de la ingesta de energía, azúcares libres, ácidos grasos saturados y fibra. Para los homocigotas AA, se observó una disminución del nivel de grasa visceral al pasar de una alta ingesta de energía y ácidos grasos saturados a una baja ingesta de los mismos y, a su vez, estos individuos presentaron un menor nivel de grasa visceral cuando la ingesta de azúcares libres fue baja y cuando el consumo de fibra fue alto en comparación con los homocigotas TT.

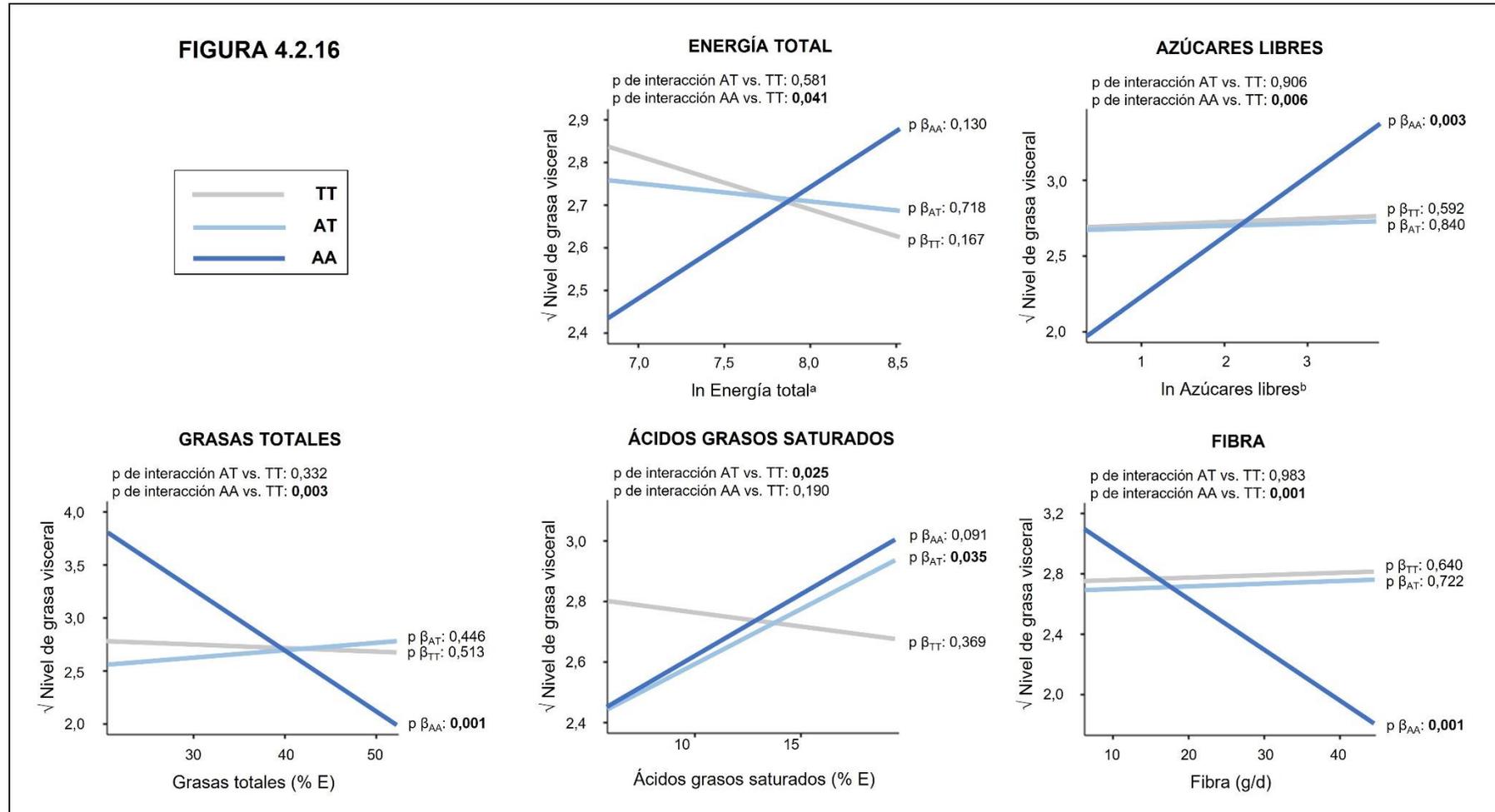
Tabla 4.2.19. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el nivel de grasa visceral mediante el análisis de regresión lineal múltiple.

Nutrientes	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	
Energía total (kcal/d) ^a	-0,12 (-0,30; 0,05)	0,167	-0,04 (-0,28; 0,19)	0,718	0,26 (-0,08; 0,60)	0,130	0,581 ¹ ; 0,041²
Carbohidratos							
% E	0,006 (-0,002; 0,014)	0,158	-0,003 (-0,014; 0,008)	0,562	0,011 (-0,011; 0,033)	0,336	0,187 ¹ ; 0,681 ²
g/d	0,002 (-0,002; 0,004)	0,085	-0,002 (-0,012; 0,002)	0,839	-0,003 (-0,007; 0,001)	0,180	0,207 ¹ ; 0,052 ²
Azúcares totales							
% E ^a	0,10 (-0,06; 0,27)	0,233	-0,09 (-0,30; 0,11)	0,371	-0,06 (-0,50; 0,37)	0,769	0,159 ¹ ; 0,486 ²
g/d	-0,004 (-0,010; 0,001)	0,117	-0,002 (-0,009; 0,005)	0,533	-0,011 (-0,026; 0,003)	0,135	0,607 ¹ ; 0,399 ²
Azúcares libres							
% E ^a	0,02 (-0,06; 0,10)	0,592	0,10 (-0,12; 0,14)	0,840	0,40 (0,14; 0,66)	0,003	0,906 ¹ ; 0,006²
g/d	-0,006 (-0,017; 0,006)	0,850	-0,002 (-0,010; 0,006)	0,617	0,017 (0,001; 0,032)	0,036	0,792 ¹ ; 0,046²
Proteínas							
% E ^a	0,08 (-0,30; 0,45)	0,692	0,02 (-0,40; 0,44)	0,930	-0,33 (-0,97; 0,32)	0,317	0,842 ¹ ; 0,292 ²
g/d	0,008 (-0,002; 0,020)	0,133	-0,001 (-0,013; 0,011)	0,861	-0,004 (-0,021; 0,014)	0,685	0,248 ¹ ; 0,245 ²
Grasas totales							
% E	-0,003 (-0,011; 0,006)	0,513	0,006 (-0,010; 0,022)	0,446	-0,057 (-0,092; -0,022)	0,001	0,332 ¹ ; 0,003²
g/d	-0,002 (-0,006; 0,001)	0,170	0,004 (-0,001; 0,009)	0,144	-0,015 (-0,031; 0,007)	0,061	0,048¹ ; 0,127 ²
AGS							

% E	-0,009 (-0,028; 0,010)	0,369	0,036 (0,002; 0,071)	0,035	0,047 (-0,102; 0,007)	0,091	0,025¹ ; 0,190 ²
g/d	-0,024 (-0,045; -0,002)	0,030	0,020 (-0,014; 0,055)	0,241	0,037 (-0,041; 0,115)	0,345	0,032¹ ; 0,136 ²
AGMI							
% E	-0,005 (-0,024; 0,014)	0,613	0,021 (-0,006; 0,048)	0,134	0,005 (-0,054; 0,064)	0,870	0,128 ¹ ; 0,754 ²
g/d	-0,005 (-0,014; 0,003)	0,217	0,003 (-0,012; 0,018)	0,702	-0,017 (-0,039; 0,007)	0,175	0,343 ¹ ; 0,404 ²
AGPI							
% E ^a	-0,006 (-0,186; 0,173)	0,946	-0,227 (-0,470; 0,016)	0,067	0,094 (-0,307; 0,496)	0,643	0,151 ¹ ; 0,656 ²
g/d ^a	0,05 (-0,48; 0,58)	0,217	-0,34 (-1,01; 0,34)	0,325	-0,82 (-2,20; 0,56)	0,242	0,371 ¹ ; 0,245 ²
Colesterol (mg/d)	-0,005 (-0,010; 0,005)	0,078	-0,004 (-0,010; 0,004)	0,291	0,003 (-0,009; 0,010)	0,606	0,861 ¹ ; 0,242 ²
Fibra (g/d)	0,002 (-0,005; 0,008)	0,640	0,002 (-0,008; 0,011)	0,722	-0,033 (-0,054; -0,013)	0,001	0,983 ¹ ; 0,001²

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de energía total, carbohidratos, azúcares totales y libres, proteínas, grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI), colesterol y fibra y los genotipos sobre el nivel de grasa visceral, se realizó el análisis de regresión lineal múltiple. Para ello, se incorporó en el modelo al nivel de grasa visceral transformado mediante raíz cuadrada como variable dependiente, a la ingesta de energía total, expresada en kilocalorías por día (kcal/d) y a la ingesta de nutrientes como porcentaje de la energía total (% E) y en gramos por día (g/d) o miligramos por día (mg/d) ajustados por la energía total como covariable, al genotipo mediante el modelo codominante (¹AT vs. TT; ²AA vs. TT) como factor potencial de diseño, y el término de interacción entre la ingesta de nutrientes y el genotipo como regresor. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de los coeficientes de regresión (β) individuales con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%). ^a datos transformados logarítmicamente.

Figura 4.2.16. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el nivel de grasa visceral mediante regresión lineal múltiple.



Se realizó el análisis de regresión lineal múltiple para modelar la dependencia del nivel de grasa visceral con el genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y la ingesta de energía expresada en kilocalorías por día (^a), y de nutrientes expresada como porcentaje de la energía total (% E o ^b) o en gramos por día ajustados por la energía total (g/d), incluyendo en el modelo el término de interacción gen*nutriente. Las variables que no presentaron una distribución simétrica se transformaron logarítmicamente (ln) o mediante raíz cuadrada ($\sqrt{}$). Se presenta la significancia estadística del efecto simple para los TT ($p_{\beta_{TT}}$), AT ($p_{\beta_{AT}}$) y AA ($p_{\beta_{AA}}$) y la significancia del término de interacción entre heterocigotas y homocigotas TT (p de interacción AT vs. TT) y entre homocigotas AA y TT (p de interacción AA vs. TT) para el análisis del modelo.

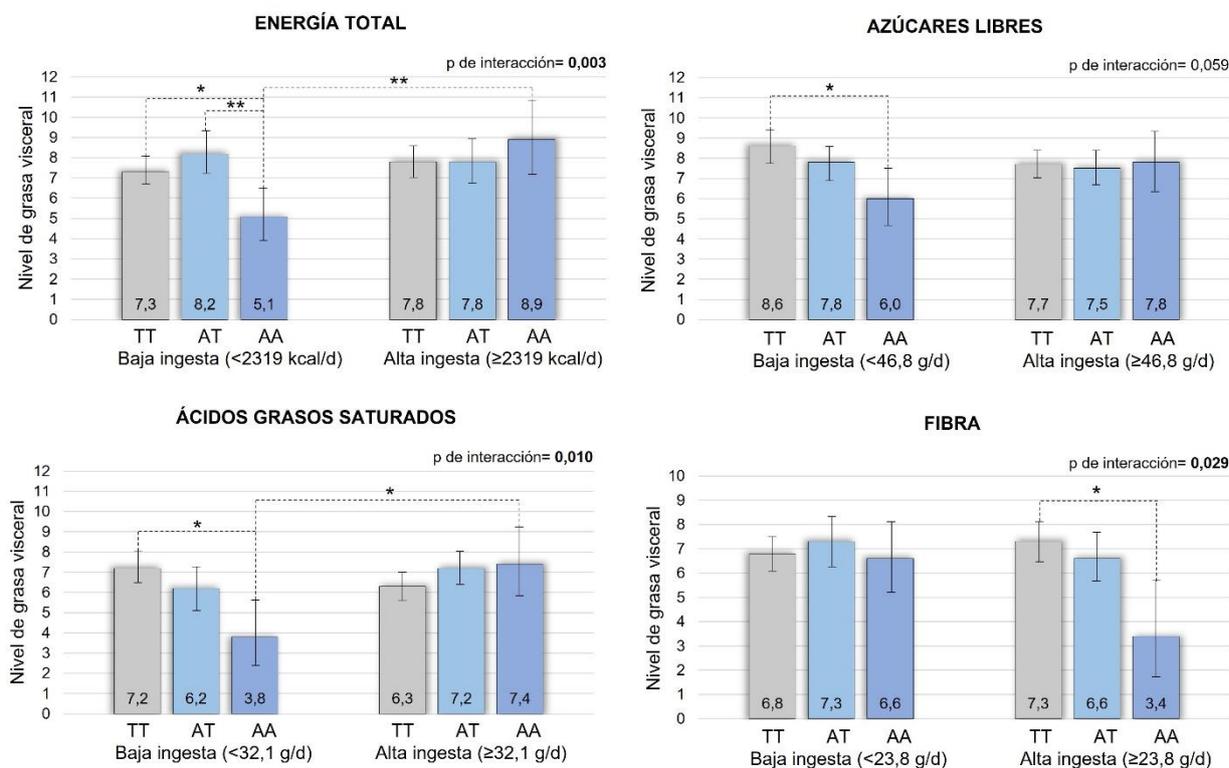
Tabla 4.2.20. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el nivel de grasa visceral mediante el análisis de ANOVA multifactorial.

Nutrientes	Nivel de ingesta	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)	Test de Tukey (valor p)
		GV	IC 95%	GV	IC 95%	GV	IC 95%		
Energía total (kcal/d)	Baja (<2319 kcal)	7,3 ¹	6,7-8,1	8,2 ²	7,3-9,3	5,1 ^{1;2;3}	3,9-6,5	0,003	0,039¹; 0,003²; 0,006³
	Alta (\geq 2319 kcal)	7,8	7,0-8,6	7,8	6,8-8,9	8,9 ³	7,2-10,8		
Carbohidratos									
% E	Baja (<45,9%)	6,9	6,3-7,6	6,8	6,1-7,6	6,0	5,0-8,2	0,373	N/S
	Alta (\geq 45,9%)	6,9	6,4-7,5	7,0	6,1-7,9	7,6	5,9-9,6		
g/d	Baja (<257 g/d)	7,1	5,8-8,6	7,6	6,4-8,9	8,6	6,6-10,9	0,852	N/S
	Alta (\geq 257 g/d)	7,8	6,8-8,9	8,6	7,0-10,6	8,3	5,1-12,3		
Azúcares totales									
% E	Baja (<16,4%)	8,0	7,2-8,7	8,0	7,2-8,9	7,3	6,1-8,7	0,992	N/S
	Alta (\geq 16,4%)	7,7	7,0-8,5	7,7	6,6-8,8	7,0	5,6-8,6		
g/d	Baja (<90,5 g/d)	8,7	7,3-10,2	8,1	6,8-9,5	9,6	7,3-12,1	0,166	N/S
	Alta (\geq 90,5 g/d)	7,3	6,3-8,4	8,8	7,1-10,6	6,8	4,2-10,1		
Azúcares libres									
% E	Baja (<8,2%)	6,8	6,1-7,5	7,0	6,1-8,0	4,8	3,5-6,2	0,028	N/S
	Alta (\geq 8,2%)	6,3	5,7-7,0	6,7	5,8-7,6	7,5	5,9-9,4		
g/d	Baja (<46,8 g/d)	8,6 ⁴	7,8-9,5	7,8	6,9-8,6	6,0 ⁴	4,7-7,5	0,059	0,031⁴
	Alta (\geq 46,8 g/d)	7,7	7,0-8,4	7,5	6,7-8,5	7,8	6,4-9,3		
Proteínas									
% E	Baja (<16,9%)	7,8	7,1-8,5	7,7	6,8-8,8	7,7	6,2-9,6	0,703	N/S
	Alta (\geq 16,9%)	7,8	7,0-8,6	8,0	7,1-8,9	7,0	5,8-8,3		
g/d	Baja (<95,0 g/d)	7,7	7,0-8,4	7,5	6,6-8,4	8,0	6,4-9,7	0,101	N/S
	Alta (\geq 95,0 g/d)	8,4	7,6-9,2	7,6	6,8-8,5	6,2	5,0-7,6		
Grasas totales									

% E	Baja (<38,2%)	7,9	7,2-8,6	7,5	6,5-8,5	8,8	6,6-11,3	0,328	N/S
	Alta (≥38,2%)	7,8	7,1-8,5	7,7	6,8-8,6	7,0	6,0-8,1		
g/d	Baja (<96,7 g/d)	7,4	6,8-8,1	6,8	5,8-7,9	7,0	5,2-9,1	0,562	N/S
	Alta (≥96,7 g/d)	6,9	6,3-7,7	6,9	6,2-7,6	5,8	4,5-7,1		
AGS									
% E	Baja (<13,0%)	8,0	7,1-8,8	7,3	6,2-8,6	6,0	4,3-7,8	0,030	N/S
	Alta (≥13,0%)	7,0	6,3-7,8	8,1	7,1-9,2	7,7	6,3-9,2		
g/d	Baja (<32,1 g/d)	7,2 ⁵	6,5-8,0	6,2	5,1-7,3	3,8 ^{5;6}	2,4-5,6	0,010	0,014⁵; 0,044⁶
	Alta (≥32,1 g/d)	6,3	5,6-7,0	7,2	6,4-8,1	7,4 ⁶	5,8-9,2		
AGMI									
% E	Baja (<13,4%)	8,0	7,2-8,6	7,7	6,9-8,6	8,0	6,4-9,9	0,702	N/S
	Alta (≥13,4%)	7,6	6,9-8,4	8,0	7,1-8,9	7,5	6,3-8,7		
g/d	Baja (<33,6 g/d)	7,6	7,0-8,3	7,0	6,1-7,9	6,9	5,1-9,0	0,685	N/S
	Alta (≥33,6 g/d)	6,8	6,1-7,5	6,7	5,9-7,6	5,7	4,5-7,0		
AGPI									
% E	Baja (<7,0%)	6,9	6,2-7,5	7,2	6,5-8,0	7,7	6,1-9,4	0,214	N/S
	Alta (≥7,0%)	6,9	6,4-7,5	6,4	5,6-7,3	6,1	4,9-7,3		
g/d	Baja (<18,5 g/d)	7,0	6,1-8,0	6,8	5,8-7,9	7,8	5,6-10,3	0,695	N/S
	Alta (≥18,5 g/d)	7,0	6,0-8,0	7,5	5,8-9,3	6,8	4,8-9,2		
Colesterol (mg/d)	Baja (<386,0 g/d)	8,0	7,3-8,6	7,6	6,8-8,5	7,2	5,8-8,8	0,849	N/S
	Alta (≥386,0 g/d)	8,0	7,2-8,9	7,5	6,7-8,5	6,6	5,2-8,2		
Fibra (g/d)	Baja (<23,8 g/d)	6,8	6,1-7,5	7,3	6,3-8,3	6,6	5,2-8,1	0,029	0,039⁷
	Alta (≥23,8 g/d)	7,3 ⁷	6,5-8,2	6,6	5,7-7,7	3,4 ⁷	1,7-5,7		

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta energía total, carbohidratos, azúcares totales y libres, proteínas, grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI), colesterol y fibra y los genotipos sobre el nivel de grasa visceral (GV), el cual se presenta junto a su intervalo de confianza al 95% (IC 95%), se realizó el análisis de ANOVA multifactorial. Para ello, se incorporó en el modelo como variable dependiente al nivel de GV, como factores potenciales de diseño a la ingesta de energía total, expresada en kilocalorías por día (kcal/d) y a la ingesta de nutrientes como porcentaje de la energía total (% E) y en gramos por día (g/d) o miligramos por día (mg/d) ajustados por la energía total, categorizadas en “Baja ingesta” y “Alta ingesta” de acuerdo a la media, y al genotipo mediante el modelo codominante (AA vs. AT vs. TT), y como variable independiente el término de interacción entre la ingesta de nutrientes y el genotipo. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de cada una de las combinaciones posibles para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey.

Figura 4.2.17. Efecto de las interacciones gen*nutriente sobre el nivel de grasa visceral mediante ANOVA multifactorial.



Nivel de grasa visceral promedio en función del genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y de la ingesta de energía total y nutrientes dicotomizada por la media, expresadas en kilocalorías por día (kcal/d) y como porcentaje de la energía total (% E) o en gramos por día ajustados por la energía total (g/d), respectivamente. El análisis de ANOVA multifactorial se realizó contemplando la significancia estadística del término de interacción y de cada combinación posible para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey. *: valor $p < 0,05$; **: valor $p < 0,01$.

4.2.4.2. Interacciones gen*grupos de alimentos.

El efecto de la interacción entre el consumo de los distintos grupos de alimentos y los genotipos sobre el IMC, porcentaje de masa grasa, porcentaje de masa muscular y nivel de grasa visceral se analizó mediante regresión lineal múltiple incluyendo el término de interacción en el modelo y mediante ANOVA multifactorial con interacción.

La Tabla 4.2.21 muestra los resultados obtenidos mediante regresión lineal múltiple cuando la variable dependiente fue el IMC. Mediante este análisis se encontró una interacción gen*grupos de alimentos estadísticamente significativa para la ingesta de los grupos “leche y yogur”, “pan, granos refinados y vegetales feculentos”, “snacks dulces y

salados” y “bebidas endulzadas artificialmente” (Figura 4.2.18). Para los homocigotas AA se encontró una dependencia inversa del IMC con la ingesta de “leche y yogur” y un término de interacción estadísticamente significativo al comparar con los no portadores; asimismo, en el caso de la ingesta de “bebidas endulzadas artificialmente”, se observó para este genotipo una tendencia hacia una dependencia inversa que no fue estadísticamente significativa, pero sí lo fue el término de interacción al comparar con los no portadores. Por otra parte, los heterocigotas AT mostraron una dependencia inversa del IMC con la ingesta del grupo “pan, granos refinados y vegetales feculentos” y un término de interacción que fue significativo al comparar con los no portadores; para este grupo de alimentos, los homocigotas AA mostraron una tendencia hacia una dependencia inversa del IMC que no fue estadísticamente significativa. En cuanto al grupo “snacks dulces y salados” los homocigotas TT mostraron una dependencia inversa del IMC con esta variable, mientras que los heterocigotas AT mostraron una tendencia hacia una dependencia positiva que no alcanzó la significancia estadística. Sin embargo, el término de interacción fue estadísticamente significativo al comparar a los heterocigotas con los no portadores. Adicionalmente a los resultados descritos, se encontró una dependencia directa del IMC con la ingesta del grupo “bebidas e infusiones azucaradas” tanto para no portadores como para los homocigotas AA. Mediante ANOVA factorial (Tabla 4.2.22) se encontraron interacciones significativas para los grupos “pan, granos refinados y vegetales feculentos”, “granos enteros y legumbres” y “bebidas alcohólicas”. Solo en el caso de este último grupo, el test de Tukey mostró diferencias entre los genotipos AT y TT y entre baja y alta ingesta para los heterocigotas. Por último, se encontró un efecto simple para la baja ingesta de “grasas animales” (Figura 4.2.19), dado que los homocigotas AA tuvieron un IMC mayor que los no portadores cuando la ingesta de este grupo de alimentos fue baja.

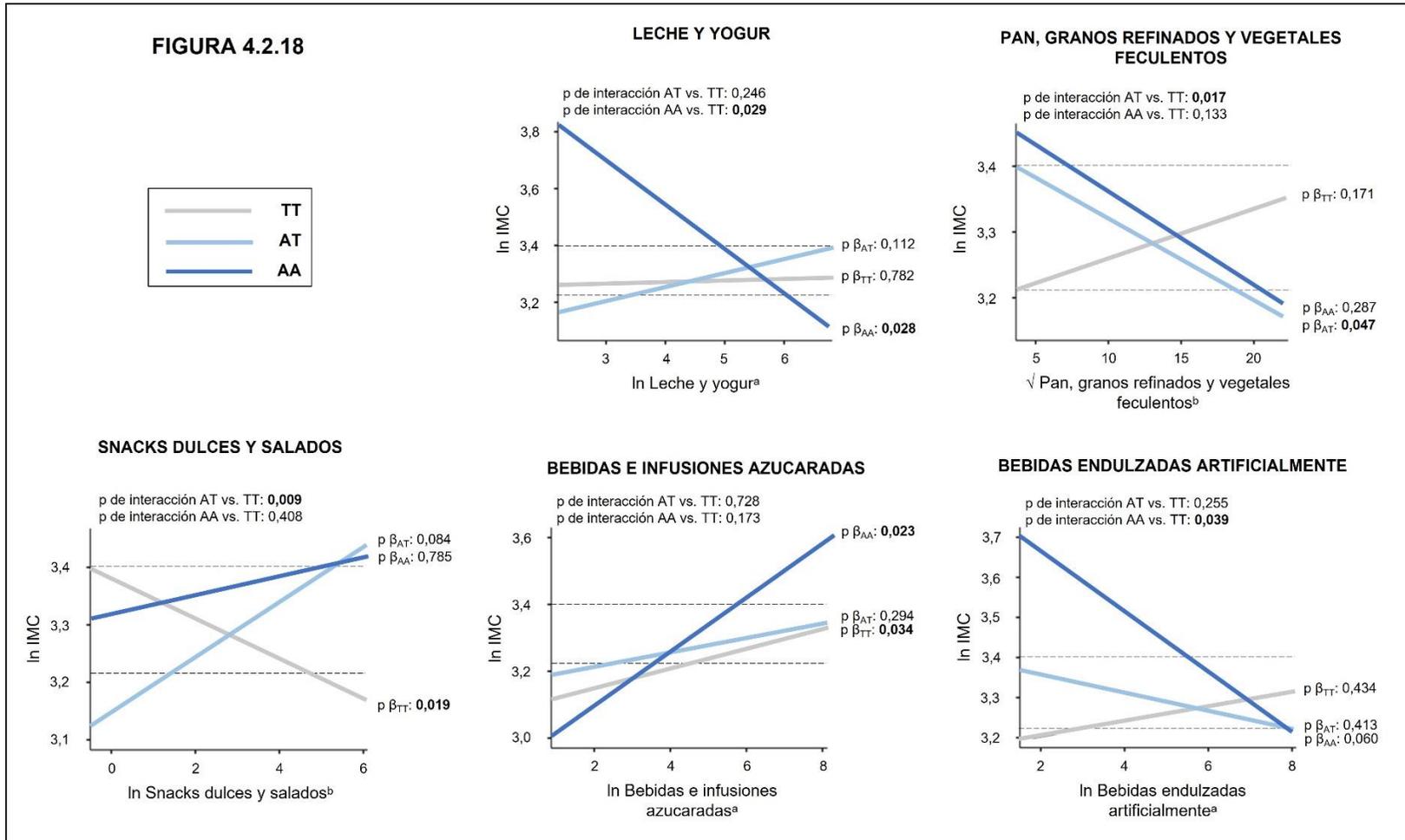
Tabla 4.2.21. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el IMC mediante el análisis de regresión lineal múltiple.

Grupos de alimentos (g o ml/d)	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	
Leche y yogur ^a	0,006 (-0,036; 0,050)	0,782	0,050 (-0,012; 0,112)	0,112	-0,156 (-0,294; -0,017)	0,028	0,246 ¹ ; 0,029²
Grasas animales ^b	0,005 (-0,120; 0,022)	0,554	0,003 (-0,025; 0,0255)	0,982	-0,032 (-0,069; 0,006)	0,099	0,754 ¹ ; 0,081 ²
Carnes y huevos ^b	0,008 (-0,003; 0,017)	0,057	0,010 (-0,007; 0,027)	0,247	0,002 (-0,023; 0,023)	0,990	0,843 ¹ ; 0,529 ²
Carnes procesadas ^b	0,004 (-0,007; 0,016)	0,446	-0,018 (-0,036; -0,009)	0,139	-0,002 (0,035; 0,031)	0,889	0,060 ¹ ; 0,697 ²
Pan, granos refinados y vegetales feculentos ^b	0,007 (-0,003; 0,018)	0,171	-0,012 (-0,024; -0,002)	0,047	-0,015 (-0,040; 0,012)	0,287	0,017¹ ; 0,133 ²
Platos populares	-0,002 (-0,006; 0,003)	0,325	-0,005 (-0,010; -0,002)	0,098	-0,002 (-0,010; 0,007)	0,704	0,289 ¹ ; 0,935 ²
Vegetales no feculentos ^b	-0,006 (-0,014; 0,001)	0,105	0,010 (-0,002; 0,022)	0,126	0,017 (-0,017; 0,052)	0,325	0,051 ¹ ; 0,189 ²
Frutas ^b	0,002 (-0,003; 0,007)	0,532	0,008 (0,005; 0,015)	0,238	-0,003 (-0,017; 0,011)	0,659	0,181 ¹ ; 0,521 ²
Granos enteros y legumbres ^a	-0,020 (-0,064; 0,024)	0,374	0,018 (-0,039; 0,075)	0,523	-0,021 (-0,148; 0,106)	0,742	0,292 ¹ ; 0,986 ²
Postres, dulces y endulzantes ^b	-0,008 (-0,019; 0,003)	0,177	-0,003 (-0,022; 0,015)	0,700	-0,019 (-0,059; 0,019)	0,318	0,698 ¹ ; 0,558 ²
Aceites vegetales ^b	-0,002 (-0,021; 0,016)	0,786	-0,002 (-0,028; 0,024)	0,892	0,010 (-0,043; 0,064)	0,703	0,965 ¹ ; 0,653 ²
Snacks dulces y salados ^a	-0,034 (-0,063; -0,006)	0,019	0,047 (-0,006; 0,101)	0,084	0,016 (-0,101; 0,133)	0,785	0,009¹ ; 0,408 ²
Productos de panadería y galletitas ^b	0,002 (-0,010; 0,015)	0,740	-0,006 (-0,016; 0,016)	0,994	0,002 (-0,022; 0,026)	0,878	0,830 ¹ ; 0,988 ²
Bebidas e infusiones azucaradas ^a	0,029 (0,002; 0,057)	0,034	0,021 (-0,018; 0,061)	0,294	0,082 (0,011; 0,151)	0,023	0,728 ¹ ; 0,173 ²
Bebidas endulzadas artificialmente ^a	0,018 (-0,028; 0,064)	0,434	-0,023 (-0,078; 0,032)	0,413	-0,075 (-0,154; 0,003)	0,060	0,255 ¹ ; 0,039²

Bebidas alcohólicas ^a	-0,020 (-0,060; 0,019)	0,307	-0,038 (-0,093; 0,017)	0,178	-0,032 (-0,120; 0,056)	0,471	0,595 ¹ ; 0,804 ²
Agua e infusiones sin azúcar	0,002 (-0,002; 0,006)	0,325	-0,006 (-0,010; 0,005)	0,838	0,001 (-0,007; 0,009)	0,733	0,484 ¹ ; 0,945 ²
UP (% E)	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	
UP totales	-0,002 (-0,004; 0,001)	0,210	-0,001 (-0,005; 0,002)	0,438	-0,009 (-0,032; 0,007)	0,822	0,890 ¹ ; 0,861 ²
UP ricos en azúcares ^b	-0,015 (-0,048; 0,017)	0,350	0,007 (-0,045; 0,059)	0,790	-0,005 (-0,108; 0,099)	0,932	0,472 ¹ ; 0,842 ²
UP ricos en grasas ^b	0,008 (-0,037; 0,038)	0,966	-0,001 (-0,047; 0,044)	0,951	-0,034 (-0,105; 0,038)	0,351	0,940 ¹ ; 0,394 ²
UP ricos en azúcares y grasas ^b	-0,018 (-0,048; 0,012)	0,234	-0,030 (-0,072; 0,015)	0,187	0,034 (-0,062; 0,129)	0,490	0,666 ¹ ; 0,312 ²

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de alimentos y los genotipos sobre el IMC, se realizó el análisis de regresión lineal múltiple. Para ello, se incorporó en el modelo al IMC transformado logarítmicamente (ln) como variable dependiente, a la ingesta de grupos de alimentos en gramos o mililitros por día (g o ml/d) ajustados por la energía total y a la de ultraprocesados (UP) como porcentaje de la energía total (% E) como covariable, al genotipo mediante el modelo codominante (¹ AT vs. TT; ² AA vs. TT) como factor potencial de diseño, y el término de interacción entre la ingesta de alimentos y el genotipo como regresor. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de los coeficientes de regresión (β) individuales con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%). ^a datos transformados logarítmicamente; ^b datos transformados mediante raíz cuadrada.

Figura 4.2.18. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el IMC mediante regresión lineal múltiple.



Se realizó el análisis de regresión lineal múltiple para modelar la dependencia del índice de masa corporal, expresado en kilogramos por metro cuadrado (kg/m^2) con el genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y la ingesta de grupos de alimentos expresada en mililitros por día ^(a) o gramos por día ^(b) ajustados por la energía total, incluyendo en el modelo el término de interacción gen*grupo de alimentos. Las variables que no presentaron una distribución simétrica se transformaron

logarítmicamente (\ln) o mediante raíz cuadrada ($\sqrt{}$). Se presenta la significancia estadística del efecto simple para los TT ($p_{\beta_{TT}}$), AT ($p_{\beta_{AT}}$) y AA ($p_{\beta_{AA}}$) y la significancia del término de interacción entre heterocigotas y homocigotas TT (p de interacción AT vs. TT) y entre homocigotas AA y TT (p de interacción AA vs. TT) para el análisis del modelo. Las líneas punteadas horizontales representan los puntos de corte para sobrepeso y obesidad de acuerdo al valor del \ln IMC mayor o igual a 3,22 y menor a 3,40, y mayor o igual a 3,40, respectivamente.

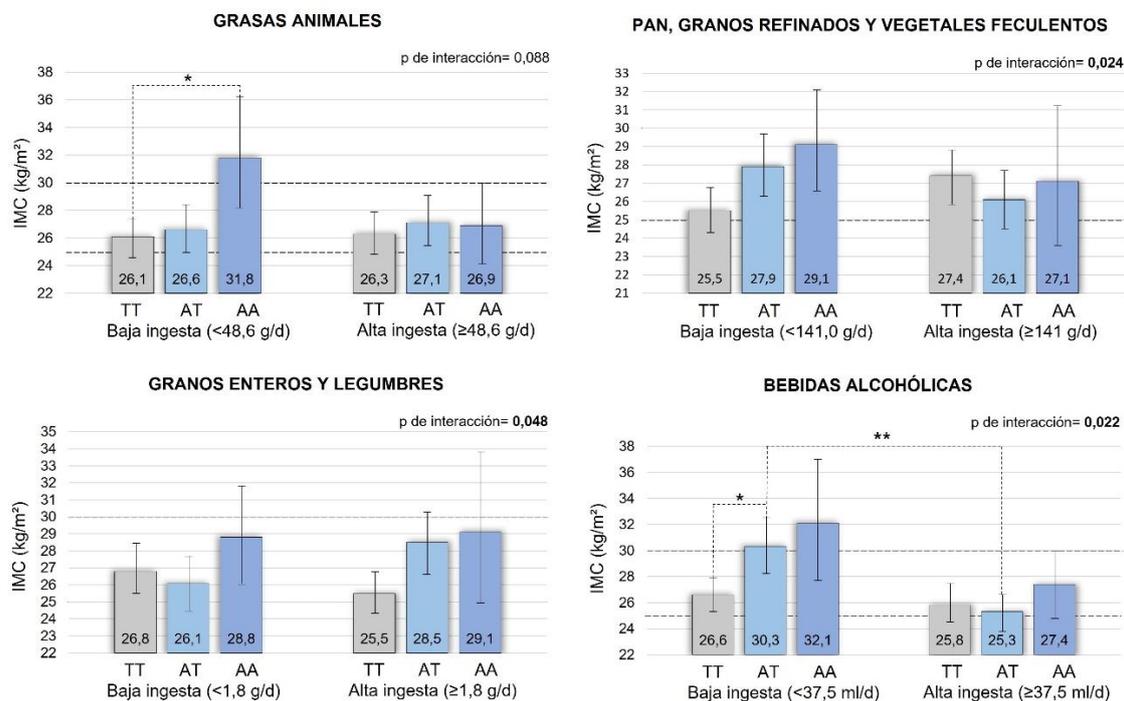
Tabla 4.2.22. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el IMC mediante el análisis de ANOVA multifactorial.

Grupos de alimentos (g o ml/d)	Nivel de ingesta	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)	Test de Tukey (valor p)
		IMC	IC 95%	IMC	IC 95%	IMC	IC 95%		
Leche y yogur	Baja (<114,0 ml/d)	26,6	25,3-27,9	26,6	24,8-28,5	31,5	27,7-36,2	0,199	N/S
	Alta (≥114,0 ml/d)	26,3	24,8-27,9	27,4	25,8-29,4	27,4	24,5-30,3		
Grasas animales	Baja (<48,6 g/d)	26,1 ¹	24,5-27,4	26,56	25,0-28,5	31,8 ¹	28,2-36,2	0,088	0,030¹
	Alta (≥48,6 g/d)	26,3	24,8-27,9	27,1	25,5-29,1	26,8	24,1-30,0		
Carnes y huevos	Baja (<121,0 g/d)	25,5	24,3-26,8	27,1	25,3-29,1	30,3	26,6-34,1	0,130	N/S
	Alta (≥121,0 g/d)	27,4	25,8-29,1	27,4	25,8-29,1	27,1	24,1-30,3		
Carnes procesadas	Baja (<20,1 g/d)	25,5	24,3-27,1	27,9	26,3-30,0	28,2	24,5-32,5	0,138	N/S
	Alta (≥20,1 g/d)	26,8	25,5-28,2	26,3	24,8-27,9	29,7	26,6-32,8		
Pan, granos refinados y vegetales feculentos	Baja (<141,0 g/d)	25,5	24,3-26,8	27,9	26,3-29,7	29,1	26,6-32,1	0,024	N/S
	Alta (≥141,0 g/d)	27,4	25,8-28,8	26,1	24,5-27,7	27,1	23,6-31,2		
Platos populares	Baja (<190,0 g/d)	26,6	25,3-28,2	28,8	26,8-30,6	29,7	26,8-32,8	0,299	N/S
	Alta (≥190,0 g/d)	26,1	24,8-27,4	25,78	24,1-27,4	26,8	23,3-30,9		
Vegetales no feculentos	Baja (<87,5 g/d)	27,1	25,8-28,5	26,8	25,0-28,8	27,7	23,8-32,1	0,181	N/S
	Alta (≥87,5 g/d)	25,3	23,8-26,6	27,4	25,8-29,1	29,4	26,6-32,5		
Frutas	Baja (<209,0 g/d)	26,1	24,8-27,7	27,1	25,5-28,8	30,6	27,7-33,8	0,134	N/S
	Alta (≥209,0 g/d)	26,6	25,3-27,9	27,4	25,5-29,4	26,1	22,7-29,7		
Granos enteros y legumbres	Baja (<1,8 g/d)	26,8	25,5-28,5	26,1	24,5-27,7	28,8	26,1-31,8	0,048	N/S
	Alta (≥1,8 g/d)	25,5	24,3-26,8	28,5	26,6-30,3	29,1	25,0-33,8		
Postres, dulces y endulzantes	Baja (<36,7 g/d)	26,3	25,0-27,9	26,8	25,3-28,8	31,5	27,9-35,5	0,182	N/S
	Alta (≥36,7 g/d)	26,1	24,8-27,7	27,4	25,5-29,4	26,8	24,1-30,3		
Aceites vegetales	Baja (<18,4 g/d)	26,6	25,0-27,9	27,7	25,8-29,7	27,9	24,5-32,1	0,673	N/S
	Alta (≥18,4 g/d)	26,1	24,5-27,7	26,6	25,0-28,5	29,4	26,6-32,8		
Snacks dulces y salados	Baja (<16,4 g/d)	27,1	25,8-28,8	27,1	25,5-28,8	28,5	25,5-31,8	0,257	N/S
	Alta (≥16,4 g/d)	25,3	23,8-26,6	26,8	25,0-28,8	29,7	26,3-33,5		
Productos de panadería y galletitas	Baja (<47,3 g/d)	26,1	24,8-27,7	26,8	25,0-28,8	28,2	24,8-32,1	0,949	N/S
	Alta (≥47,3 g/d)	26,3	25,0-27,9	27,4	25,8-29,4	29,4	26,3-32,8		
	Baja (<71,4 ml/d)	26,3	25,0-27,7	27,7	25,8-29,7	27,9	24,5-31,8	0,562	N/S

Bebidas e infusiones azucaradas	Alta ($\geq 71,4$ ml/d)	26,1	24,5-27,4	26,6	25,0-28,5	29,7	26,6-33,1		
Bebidas endulzadas artificialmente	Baja ($< 0,0$ ml/d)	26,6	25,3-27,9	27,7	26,1-29,4	27,4	24,3-30,6	0,230	N/S
	Alta ($\geq 0,0$ ml/d)	26,1	24,5-27,4	26,8	24,8-29,1	30,9	27,4-34,5		
Bebidas alcohólicas	Baja ($< 37,5$ ml/d)	26,6 ²	25,3-27,9	30,3 ^{2;3}	28,2-32,5	32,1	27,7-37,0	0,022	0,027²; 0,001³
	Alta ($\geq 37,5$ ml/d)	25,8	24,5-27,4	25,3 ³	23,8-26,6	27,4	24,8-30,0		
Agua e infusiones sin azúcar	Baja ($< 2000,0$ ml/d)	25,8	24,3-27,1	27,1	25,3-29,4	28,5	25,5-31,8	0,858	N/S
	Alta ($\geq 2000,0$ ml/d)	26,6	25,3-27,9	27,1	25,5-28,8	29,4	25,8-33,5		
UP (% E)	Nivel de ingesta	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (Valor p)	Test de Tukey (valor p)
		IMC	IC 95%	IMC	IC 95%	IMC	IC 95%		
UP totales	Baja ($< 32,0\%$ E)	27,1	25,5-28,8	29,1	27,1-31,2	29,1	25,3-33,5	0,855	N/S
	Alta ($\geq 32,0\%$ E)	26,3	24,8-27,9	28,2	26,1-30,3	29,7	26,6-33,1		
UP ricos en azúcares	Baja ($< 6,9\%$ E)	26,6	25,0-27,9	28,2	26,6-30,3	29,4	25,3-33,8	0,978	N/S
	Alta ($\geq 6,9\%$ E)	26,3	24,8-27,9	27,7	25,8-30,0	29,1	26,3-32,5		
UP ricos en grasas	Baja ($< 13,7\%$ E)	26,8	25,5-28,5	27,7	25,8-30,0	30,0	25,8-34,8	0,341	N/S
	Alta ($\geq 13,7\%$ E)	26,3	24,5-27,9	29,4	27,4-31,5	29,1	26,1-32,1		
UP ricos en azúcares y grasas	Baja ($< 7,0\%$ E)	26,8	25,5-28,5	29,4	27,4-31,5	28,8	25,3-32,5	0,547	N/S
	Alta ($\geq 7,0\%$ E)	26,3	25,0-27,9	27,7	25,8-30,0	30,0	26,3-33,8		

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de alimentos y los genotipos sobre el índice de masa corporal (IMC), el cual se presenta junto a su intervalo de confianza al 95% (IC 95%), se realizó el análisis de ANOVA multifactorial. Para ello, se incorporó en el modelo como variable dependiente al IMC, como factores potenciales de diseño a la ingesta de grupos de alimentos gramos o mililitros por día (g o ml/d) y a la de ultraprocesados (UP) como porcentaje de la energía total (% E), categorizada en “Baja ingesta” y “Alta ingesta” de acuerdo a la mediana o a la media, y al genotipo mediante el modelo codominante (AA vs. AT vs. TT), y como variable independiente el término de interacción entre la ingesta de alimentos y el genotipo. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de cada una de las combinaciones posibles para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey.

Figura 4.2.19. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el IMC mediante ANOVA multifactorial.



Índice de masa corporal (IMC), expresado en kilogramos por metro cuadrado (kg/m²) en función del genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y de la ingesta de grupos de alimentos dicotomizada por la mediana, expresada en gramos por día (g/d) o mililitros por día (ml/d) ajustados por la energía total. El análisis de ANOVA multifactorial se realizó contemplando la significancia estadística del término de interacción y de cada combinación posible para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey. *: valor p <0,05; **: valor p <0,01. Las líneas punteadas horizontales representan los puntos de corte para sobrepeso y obesidad de acuerdo al valor de IMC mayor o igual a 25 y menor a 30, y mayor o igual a 30, respectivamente.

La Tabla 4.2.23 muestra los resultados obtenidos mediante regresión lineal múltiple cuando la variable dependiente fue porcentaje de masa grasa. Mediante este análisis se obtuvieron interacciones estadísticamente significativas para los grupos “platos populares”, “aceites vegetales” y “bebidas e infusiones azucaradas”. Los homocigotas AA tuvieron un mayor porcentaje de masa grasa cuanto mayor fue la ingesta de “platos populares” y “bebidas e infusiones azucaradas”, y un menor porcentaje de masa grasa al aumentar la ingesta de “aceites vegetales” (Figura 4.2.20). También se observó para los homocigotas AA una dependencia inversa del porcentaje de masa grasa con la ingesta de los grupos “carne y huevos” y “frutas”. Adicionalmente, mediante el análisis de ANOVA factorial (Tabla 4.2.24), se encontraron interacciones significativas para los grupos “carne y huevos”, “platos populares”, “frutas”, “aceites vegetales”, “bebidas e infusiones azucaradas” y “UP totales” (Figura 4.2.21).

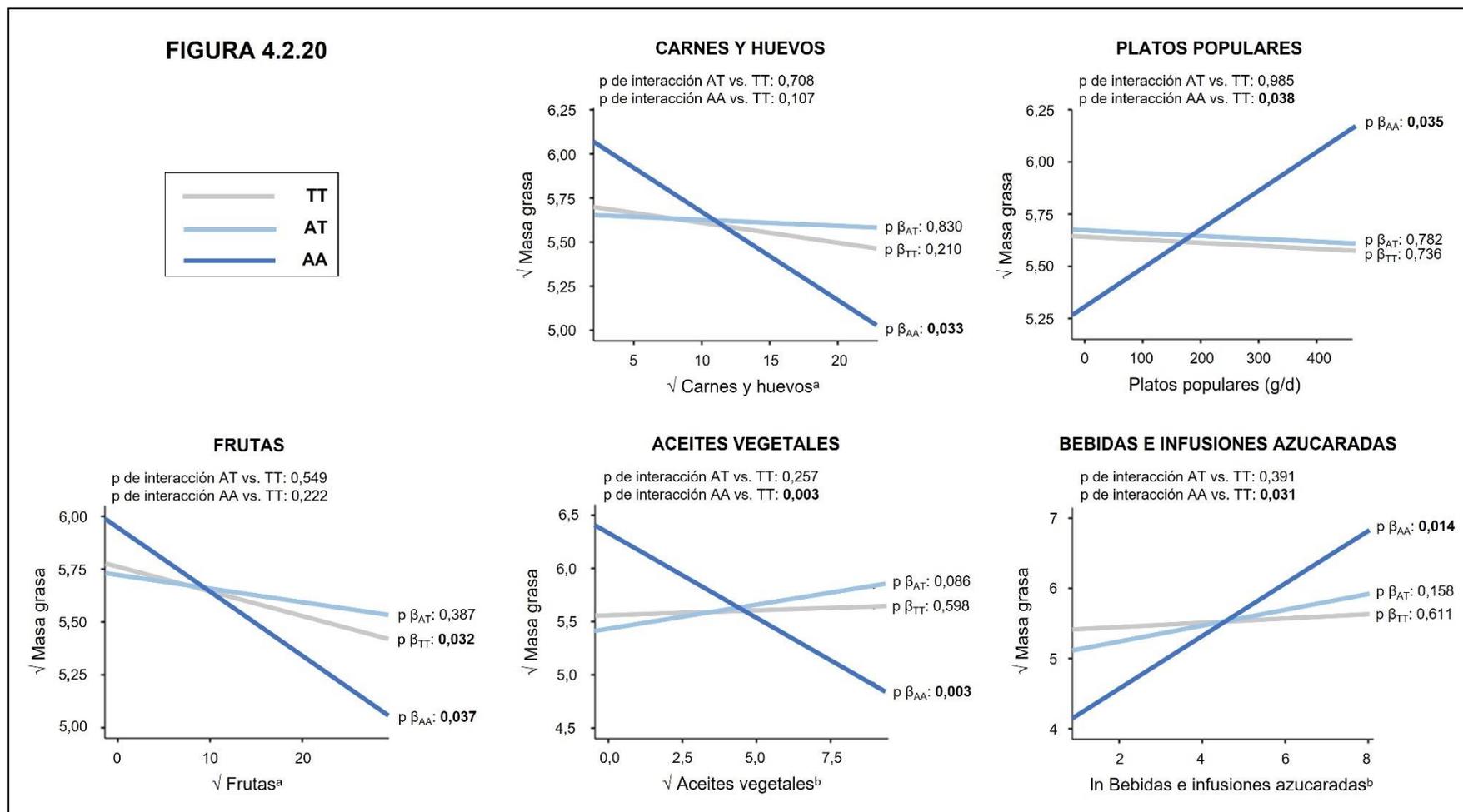
Tabla 4.2.23. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el porcentaje de masa grasa mediante el análisis de regresión lineal múltiple.

Grupos de alimentos (g o ml/d)	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	
Leche y yogur ^a	-0,02 (-0,19; 0,15)	0,835	0,10 (-0,14; 0,34)	0,408	-0,32 (-0,88; 0,23)	0,250	0,426 ¹ ; 0,298 ²
Grasas animales ^b	0,025 (-0,008; 0,060)	0,835	-0,006 (-0,054; 0,043)	0,408	0,075 (-0,001; 0,151)	0,250	0,426 ¹ ; 0,298 ²
Carnes y huevos ^b	-0,011 (-0,028; 0,006)	0,210	-0,003 (-0,372; 0,298)	0,830	-0,050 (-0,096; -0,004)	0,033	0,708 ¹ ; 0,107 ²
Carnes procesadas ^b	-0,008 (-0,031; 0,015)	0,513	0,018 (-0,016; 0,052)	0,307	0,024 (-0,051; 0,099)	0,523	0,222 ¹ ; 0,419 ²
Pan, granos refinados y vegetales feculentos ^b	-0,004 (-0,028; 0,019)	0,710	0,006 (-0,025; 0,027)	0,960	0,053 (-0,004; 0,110)	0,069	0,774 ¹ ; 0,069 ²
Platos populares	-0,001 (-0,009; 0,007)	0,736	-0,001 (-0,010; 0,007)	0,782	0,002 (0,001; 0,003)	0,035	0,985 ¹ ; 0,038 ²
Vegetales no feculentos ^b	0,005 (-0,011; 0,021)	0,537	0,011 (-0,014; 0,036)	0,375	-0,030 (-0,099; 0,039)	0,388	0,668 ¹ ; 0,325 ²
Frutas ^b	-0,012 (-0,022; -0,001)	0,032	-0,006 (-0,021; 0,008)	0,387	-0,030 (-0,059; -0,002)	0,037	0,549 ¹ ; 0,222 ²
Granos enteros y legumbres ^a	-0,201 (-0,411; 0,008)	0,060	0,131 (-0,129; 0,392)	0,318	-0,407 (-0,979; 0,164)	0,160	0,051 ¹ ; 0,502 ²
Postres, dulces y endulzantes ^b	-0,009 (-0,032; 0,013)	0,401	0,003 (-0,032; 0,038)	0,860	0,019 (-0,060; 0,099)	0,625	0,545 ¹ ; 0,484 ²
Aceites vegetales ^b	0,009 (-0,026; 0,046)	0,598	0,044 (-0,006; 0,095)	0,086	-0,158 (-0,260; -0,055)	0,003	0,257 ¹ ; 0,003 ²
Snacks dulces y salados ^a	0,03 (-0,03; 0,09)	0,348	-0,01 (-0,12; 0,09)	0,802	0,12 (-0,12; 0,37)	0,320	0,502 ¹ ; 0,461 ²
Productos de panadería y galletitas ^b	0,014 (-0,011; 0,039)	0,265	-0,014 (-0,043; 0,015)	0,351	0,046 (-0,005; 0,098)	0,077	0,149 ¹ ; 0,264 ²
Bebidas e infusiones azucaradas ^a	0,03 (-0,08; 0,14)	0,611	0,11 (-0,04; 0,27)	0,158	0,38 (0,08; 0,67)	0,014	0,391 ¹ ; 0,031 ²

Bebidas endulzadas artificialmente ^a	0,02 (-0,14; 0,19)	0,756	-0,09 (-0,29; 0,11)	0,363	-0,14 (-0,42; 0,14)	0,320	0,359 ¹ ; 0,305 ²
Bebidas alcohólicas ^a	-0,047 (-0,137; 0,042)	0,298	-0,074 (-0,196; 0,047)	0,229	-0,002 (-0,196; 0,191)	0,980	0,706 ¹ ; 0,671 ²
Agua e infusiones sin azúcar	-0,003 (-0,009; 0,004)	0,349	-0,002 (-0,011; 0,008)	0,666	0,003 (-0,001; 0,012)	0,746	0,890 ¹ ; 0,509 ²
UP (% E)	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (Valor p)
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	
UP totales	0,005 (0,003; 0,011)	0,036	-0,002 (-0,008; 0,005)	0,650	0,012 (-0,004; 0,027)	0,136	0,099 ¹ ; 0,447 ²
UP ricos en azúcares ^b	-0,002 (-0,063; 0,059)	0,945	0,024 (-0,073; 0,121)	0,624	0,163 (-0,028; 0,355)	0,094	0,652 ¹ ; 0,106 ²
UP ricos en grasas ^b	0,004 (-0,065; 0,074)	0,900	0,018 (-0,068; 0,104)	0,685	0,044 (-0,086; 0,174)	0,509	0,809 ¹ ; 0,598 ²
UP ricos en azúcares y grasas ^b	0,02 (-0,03; 0,08)	0,404	-0,06 (-0,14; 0,02)	0,172	0,12 (-0,06; 0,29)	0,180	0,109 ¹ ; 0,306 ²

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de alimentos y los genotipos sobre el porcentaje (%) de masa grasa, se realizó el análisis de regresión lineal múltiple. Para ello, se incorporó en el modelo al % de masa grasa transformado por raíz cuadrada como variable dependiente, a la ingesta de grupos de alimentos en gramos o mililitros por día (g o ml/d) ajustados por la energía total y a la de ultraprocesados (UP) como porcentaje de la energía total (% E) como covariable, al genotipo mediante el modelo codominante (¹ AT vs. TT; ² AA vs. TT) como factor potencial de diseño, y el término de interacción entre la ingesta de alimentos y el genotipo como regresor. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de los coeficientes de regresión (β) individuales con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%). ^a datos transformados logarítmicamente; ^b datos transformados mediante raíz cuadrada.

Figura 4.2.20. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el porcentaje de masa grasa mediante regresión lineal múltiple.



Se realizó el análisis de regresión lineal múltiple para modelar la dependencia de la masa grasa, expresada en porcentaje (%), con el genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y la ingesta de grupos de alimentos expresada en gramos por día (g/d o ^a) o mililitros por día (^b) ajustados por la energía total, incluyendo en el modelo el término de interacción gen*grupo de alimentos. Las variables que no presentaron una distribución simétrica se transformaron logarítmicamente (ln) o mediante

raíz cuadrada ($\sqrt{\quad}$). Se presenta la significancia estadística del efecto simple para los TT ($p_{\beta_{TT}}$), AT ($p_{\beta_{AT}}$) y AA ($p_{\beta_{AA}}$) y la significancia del término de interacción entre heterocigotas y homocigotas TT (p de interacción AT vs. TT) y entre homocigotas AA y TT (p de interacción AA vs. TT) para el análisis del modelo.

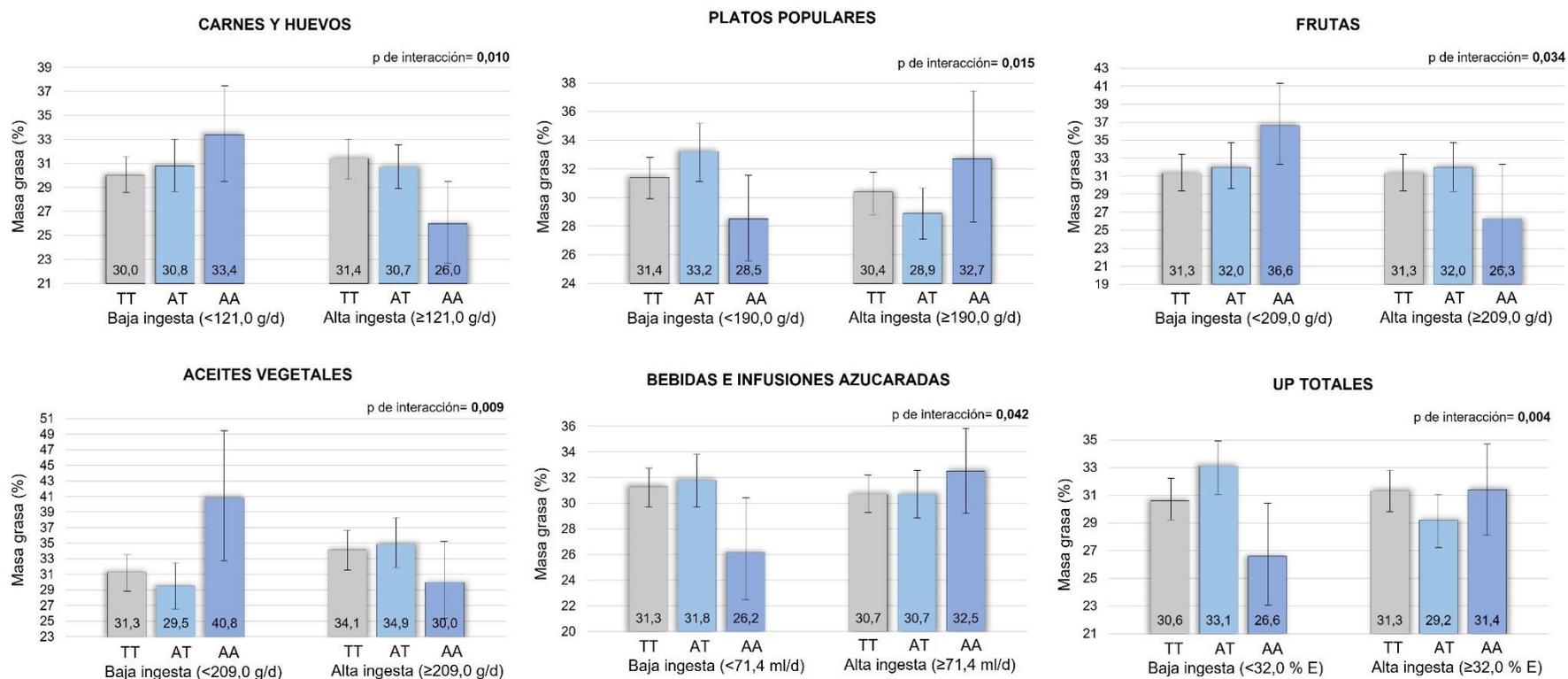
Tabla 4.2.24. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el porcentaje de masa grasa mediante el análisis de ANOVA multifactorial.

Grupos de alimentos (g o ml/d)	Nivel de ingesta	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)	Test de Tukey (valor p)
		% MG	IC 95%	% MG	IC 95%	% MG	IC 95%		
Leche y yogur	Baja (<114,0 ml/d)	32,7	30,7-34,8	32,3	29,5-35,3	35,4	29,5-41,9	0,602	N/S
	Alta (\geq 114,0 ml/d)	32,4	29,8-35,1	34,0	31,1-36,8	33,3	28,6-38,2		
Grasas animales	Baja (<48,6 g/d)	30,9	29,5-32,4	31,3	29,3-33,4	29,9	26,0-34,0	0,970	N/S
	Alta (\geq 48,6 g/d)	31,4	29,7-33,0	31,3	29,3-33,2	30,3	26,9-33,8		
Carnes y huevos	Baja (<121,0 g/d)	30,0	28,6-31,5	30,8	28,7-33,0	33,4	29,5-37,5	0,010	N/S
	Alta (\geq 121,0 g/d)	31,4	29,8-33,0	30,7	28,9-32,5	26,0	22,7-29,6		
Carnes procesadas	Baja (<20,1 g/d)	32,3	29,9-34,6	33,8	30,9-36,6	33,8	28,1-39,9	0,740	N/S
	Alta (\geq 20,1 g/d)	32,5	30,4-34,7	32,5	29,9-35,2	35,4	30,6-40,6		
Pan, granos refinados y vegetales feculentos	Baja (<141,0 g/d)	30,8	29,3-32,4	31,7	29,7-33,8	28,2	25,1-31,4	0,120	N/S
	Alta (\geq 141,0 g/d)	30,8	29,3-32,3	30,3	28,4-32,0	33,0	28,5-37,7		
Platos populares	Baja (<190,0 g/d)	31,4	29,9-32,8	33,2	31,1-35,2	28,5	25,6-31,6	0,015	N/S
	Alta (\geq 190,0 g/d)	30,4	28,8-31,8	28,9	27,1-30,7	32,7	28,3-37,5		
Vegetales no feculentos	Baja (<87,5 g/d)	30,7	29,2-32,2	30,6	28,6-32,7	30,9	26,0-36,4	0,842	N/S
	Alta (\geq 87,5 g/d)	31,5	29,8-33,1	31,7	29,8-33,6	30,1	27,0-33,3		
Frutas	Baja (<209,0 g/d)	31,3	29,2-33,5	32,0	29,6-34,7	36,6	32,3-41,2	0,034	N/S
	Alta (\geq 209,0 g/d)	31,3	29,3-33,2	32,0	29,4-34,9	26,3	21,0-32,3		
Granos enteros y legumbres	Baja (<1,8 g/d)	30,5	28,8-32,0	29,6	27,9-31,5	31,6	28,5-34,8	0,063	N/S
	Alta (\geq 1,8 g/d)	30,8	29,3-32,4	33,0	31,0-35,1	28,4	24,2-33,0		
Postres, dulces y endulzantes	Baja (<36,7 g/d)	32,4	29,9-34,8	32,5	29,6-35,5	28,9	23,7-34,7	0,384	N/S
	Alta (\geq 36,7 g/d)	32,8	30,6-35,2	30,8	27,9-34,0	33,5	28,0-39,6		
Aceites vegetales	Baja (<18,4 g/d)	31,3	28,9-33,6	29,5	26,5-32,6	40,8	32,8-49,6	0,009	N/S
	Alta (\geq 18,4 g/d)	34,1	31,5-36,8	34,9	31,9-38,2	30,0	25,4-35,1		
	Baja (<16,4 g/d)	33,4	31,3-35,8	33,6	31,0-36,4	33,5	28,9-38,4	0,588	N/S

Snacks dulces y salados	Alta ($\geq 16,4$ g/d)	31,6	29,4-33,8	32,4	29,6-35,2	35,6	30,3-41,5		
Productos de panadería y galletitas	Baja ($< 47,3$ g/d)	31,1	29,7-32,7	32,0	30,0-34,2	29,3	25,6-33,3	0,592	N/S
	Alta ($\geq 47,3$ g/d)	30,9	29,3-32,5	30,5	28,6-32,4	30,6	27,1-34,2		
Bebidas e infusiones azucaradas	Baja ($< 71,4$ ml/d)	31,3	29,7-32,8	31,8	29,8-33,8	26,2	22,5-30,4	0,042	N/S
	Alta ($\geq 71,4$ ml/d)	30,7	29,3-32,2	30,7	28,8-32,6	32,5	29,2-35,9		
Bebidas endulzadas artificialmente	Baja ($< 0,0$ ml/d)	30,7	29,3-32,2	31,7	30,0-33,4	28,5	25,1-32,2	0,277	N/S
	Alta ($\geq 0,0$ ml/d)	31,4	29,7-33,1	30,3	29,1-32,7	31,6	28,0-35,5		
Bebidas alcohólicas	Baja ($< 37,5$ ml/d)	30,9	29,5-32,4	33,4	31,1-35,9	29,7	25,2-34,5	0,087	N/S
	Alta ($\geq 37,5$ ml/d)	31,3	29,6-33,0	29,9	28,3-31,7	30,5	27,5-33,5		
Agua e infusiones sin azúcar	Baja ($< 2000,0$ ml/d)	30,9	29,4-32,5	30,4	28,2-32,7	30,3	26,9-33,8	0,772	N/S
	Alta ($\geq 2000,0$ ml/d)	31,1	29,6-32,6	31,7	30,0-33,5	29,8	26,0-33,8		
UP (% E)	Nivel de ingesta	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (Valor p)	Test de Tukey (valor p)
		% MG	IC 95%	% MG	IC 95%	% MG	IC 95%		
UP totales	Baja ($< 32,0\%$ E)	30,6	29,2-32,2	33,1	31,1-34,9	26,6	23,1-30,4	0,004	N/S
	Alta ($\geq 32,0\%$ E)	31,3	29,8-32,8	29,2	27,3-31,1	31,4	28,1-34,7		
UP ricos en azúcares	Baja ($< 6,9\%$ E)	30,1	28,6-31,8	31,1	29,3-33,2	28,1	24,2-32,3	0,544	N/S
	Alta ($\geq 6,9\%$ E)	30,4	28,8-31,9	30,5	28,5-32,5	30,6	27,5-33,8		
UP ricos en grasas	Baja ($< 13,7\%$ E)	30,9	29,5-32,4	31,3	29,2-33,4	27,3	23,3-31,5	0,522	N/S
	Alta ($\geq 13,7\%$ E)	31,0	29,3-32,8	31,5	29,5-33,4	30,5	27,5-33,8		
UP ricos en azúcares y grasas	Baja ($< 7,0\%$ E)	30,6	29,1-32,2	32,5	30,5-34,6	29,9	26,4-33,6	0,156	N/S
	Alta ($\geq 7,0\%$ E)	31,0	29,6-32,6	29,6	28,7-31,5	28,6	25,4-32,0		

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de alimentos y los genotipos sobre el porcentaje de masa grasa (% MG), el cual se presenta junto a su intervalo de confianza al 95% (IC 95%), se realizó el análisis de ANOVA multifactorial. Para ello, se incorporó en el modelo como variable dependiente al % MG, como factores potenciales de diseño a la ingesta de grupos de alimentos gramos o mililitros por día (g o ml/d) y a la de ultraprocesados (UP) como porcentaje de la energía total (% E), categorizada en “Baja ingesta” y “Alta ingesta” de acuerdo a la mediana o a la media, y al genotipo mediante el modelo codominante (AA vs. AT vs. TT), y como variable independiente el término de interacción entre la ingesta de alimentos y el genotipo. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de cada una de las combinaciones posibles para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey.

Figura 4.2.21. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el porcentaje de masa grasa mediante ANOVA multifactorial.



Porcentaje (%) de masa grasa en función del genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y de la ingesta de grupos de alimentos dicotomizada por la mediana, expresada en gramos por día (g/d) o mililitros por día (ml/d) ajustados por la energía total. El análisis de ANOVA multifactorial se realizó contemplando la

significancia estadística del término de interacción y de cada combinación posible para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey.

La Tabla 4.2.25 muestra los resultados obtenidos mediante regresión lineal múltiple cuando la variable dependiente fue porcentaje de masa muscular. En este caso, se observó una dependencia inversa entre el porcentaje de masa muscular y la ingesta del grupo “UP totales” para los no portadores y una dependencia también inversa para los homocigotas AA con el grupo “bebidas e infusiones azucaradas”. Asimismo, entre los términos de interacción, fue estadísticamente significativa la interacción para el grupo “granos enteros y legumbres” (Figura 4.2.22). Mediante ANOVA factorial (Tabla 4.2.26) se encontró, además, una interacción estadísticamente significativa para el grupo “aceites vegetales” (Figura 4.2.23).

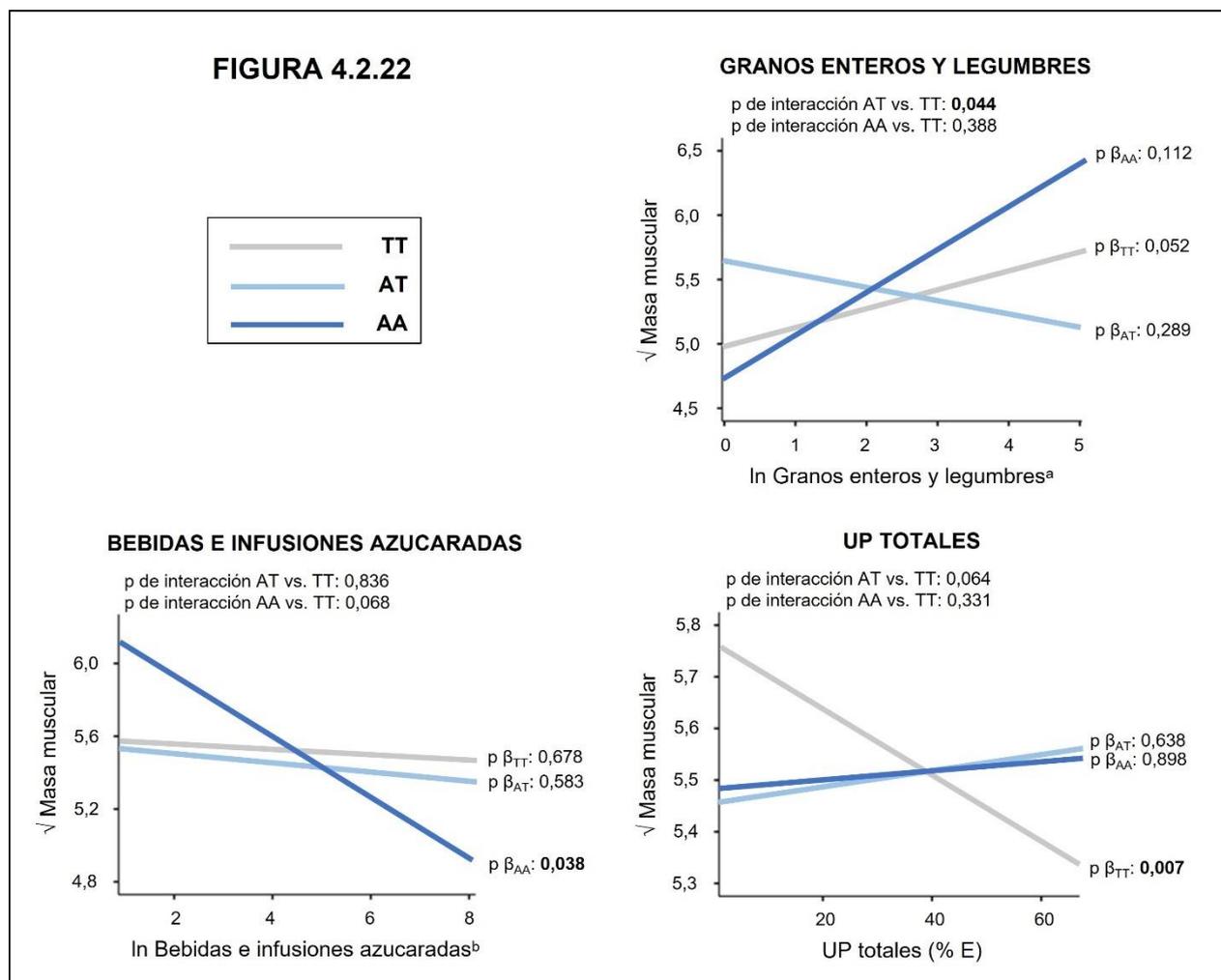
Tabla 4.2.25. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el porcentaje de masa muscular mediante el análisis de regresión lineal múltiple.

Grupos de alimentos (g o ml/d)	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (Valor p)
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	
Leche y yogur ^a	0,002 (-0,092; 0,095)	0,973	0,091 (-0,046; 0,228)	0,190	0,234 (-0,079; 0,548)	0,142	0,289 ¹ ; 0,165 ²
Grasas animales ^b	-0,022 (-0,054; 0,009)	0,157	0,020 (-0,026; 0,065)	0,388	-0,029 (-0,096; 0,038)	0,401	0,130 ¹ ; 0,871 ²
Carnes y huevos ^b	0,02 (-0,01; 0,05)	0,221	0,01 (-0,05; 0,07)	0,682	0,04 (-0,04; 0,12)	0,312	0,866 ¹ ; 0,586 ²
Carnes procesadas ^b	0,002 (-0,019; 0,022)	0,861	-0,010 (-0,042; 0,021)	0,516	0,026 (-0,034; 0,085)	0,396	0,522 ¹ ; 0,455 ²
Pan, granos refinados y vegetales feculentos ^b	0,011 (-0,009; 0,032)	0,293	-0,006 (-0,029; 0,018)	0,621	-0,036 (-0,087; 0,015)	0,167	0,286 ¹ ; 0,094 ²
Platos populares	0,003 (-0,004; 0,011)	0,335	0,004 (-0,010; 0,009)	0,913	-0,002 (-0,020; 0,005)	0,188	0,576 ¹ ; 0,106 ²
Vegetales no feculentos ^b	0,012 (-0,005; 0,030)	0,174	-0,008 (-0,037; 0,020)	0,554	-0,039 (-0,068; 0,038)	0,322	0,206 ¹ ; 0,201 ²
Frutas ^b	0,005 (-0,004; 0,015)	0,295	0,013 (-0,003; 0,026)	0,055	0,008 (-0,017; 0,034)	0,519	0,336 ¹ ; 0,818 ²
Granos enteros y legumbres ^a	0,144 (-0,001; 0,289)	0,052	-0,101 (-0,288; 0,087)	0,289	0,334 (-0,079; 0,747)	0,112	0,044¹ ; 0,388 ²
Postres, dulces y endulzantes ^b	0,007 (-0,013; 0,027)	0,479	0,012 (-0,020; 0,044)	0,461	-0,026 (-0,095; 0,043)	0,457	0,807 ¹ ; 0,360 ²
Aceites vegetales ^b	-0,013 (-0,046; 0,020)	0,447	-0,001 (-0,049; 0,046)	0,955	0,045 (-0,049; 0,139)	0,349	0,687 ¹ ; 0,256 ²
Snacks dulces y salados ^a	0,03 (-0,08; 0,13)	0,422	0,05 (-0,03; 0,17)	0,173	0,11 (-0,19; 0,24)	0,818	0,117 ¹ ; 0,675 ²
Productos de panadería y galletitas ^b	-0,017 (-0,039; 0,004)	0,125	0,007 (-0,020; 0,034)	0,617	-0,008 (-0,051; 0,036)	0,729	0,173 ¹ ; 0,695 ²

Bebidas e infusiones azucaradas ^a	-0,013 (-0,076; 0,049)	0,678	-0,024 (-0,111; 0,063)	0,583	-0,168 (-0,327; -0,009)	0,038	0,836 ¹ ; 0,068 ²
Bebidas endulzadas artificialmente ^a	0,006 (-0,088; 0,099)	0,903	0,083 (-0,031; 0,197)	0,151	0,065 (-0,087; 0,217)	0,397	0,289 ¹ ; 0,506 ²
Bebidas alcohólicas ^a	0,05 (-0,03; 0,14)	0,210	0,07 (-0,05; 0,18)	0,273	0,02 (-0,16; 0,21)	0,790	0,857 ¹ ; 0,782 ²
Agua e infusiones sin azúcar	0,002 (-0,004; 0,008)	0,628	-0,009 (-0,013; 0,010)	0,999	0,008 (-0,002; 0,023)	0,911	0,795 ¹ ; 0,933 ²
UP (% E)	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (Valor p)
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	
UP totales	-0,006 (-0,011; -0,002)	0,007	0,001 (-0,004; 0,008)	0,638	0,009 (-0,013; 0,015)	0,898	0,064 ¹ ; 0,331 ²
UP ricos en azúcares ^b	-0,03 (-0,11; 0,07)	0,325	-0,02 (-0,11; 0,07)	0,674	0,03 (-0,14; 0,21)	0,709	0,864 ¹ ; 0,513 ²
UP ricos en grasas ^b	-0,035 (-0,095; 0,025)	0,250	-0,044 (-0,119; 0,031)	0,245	-0,006 (-0,120; 0,107)	0,910	0,848 ¹ ; 0,669 ²
UP ricos en azúcares y grasas ^b	-0,020 (-0,068; 0,029)	0,420	0,067 (-0,005; 0,141)	0,070	-0,111 (-0,268; 0,046)	0,165	0,050 ¹ ; 0,277 ²

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de alimentos y los genotipos sobre el porcentaje (%) de masa muscular, se realizó el análisis de regresión lineal múltiple. Para ello, se incorporó en el modelo al % de masa muscular transformado por raíz cuadrada como variable dependiente, a la ingesta de grupos de alimentos en gramos o mililitros por día (g o ml/d) ajustados por la energía total y a la de ultraprocesados (UP) como porcentaje de la energía total (% E) como covariable, al genotipo mediante el modelo codominante (¹ AT vs. TT; ² AA vs. TT) como factor potencial de diseño, y el término de interacción entre la ingesta de alimentos y el genotipo como regresor. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de los coeficientes de regresión (β) individuales con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%). ^a datos transformados logarítmicamente; ^b datos transformados mediante raíz cuadrada.

Figura 4.2.22. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el porcentaje de masa muscular mediante regresión lineal múltiple.



Se realizó el análisis de regresión lineal múltiple para modelar la dependencia de la masa muscular, expresada en porcentaje (%), con el genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y la ingesta de grupos de alimentos expresada como porcentaje de la energía total (% E) o en gramos por día (^a) o mililitros por día (^b) ajustados por la energía total, incluyendo en el modelo el término de interacción gen*grupo de alimentos. Las variables que no presentaron una distribución simétrica se transformaron logarítmicamente (ln) o mediante raíz cuadrada ($\sqrt{\quad}$). Se presenta la significancia estadística del efecto simple para los TT ($p \beta_{TT}$), AT ($p \beta_{AT}$) y AA ($p \beta_{AA}$) y la significancia del término de interacción entre heterocigotas y homocigotas TT (p de interacción AT vs. TT) y entre homocigotas AA y TT (p de interacción AA vs. TT) para el análisis del modelo. UP: productos alimenticios ultraprocesados.

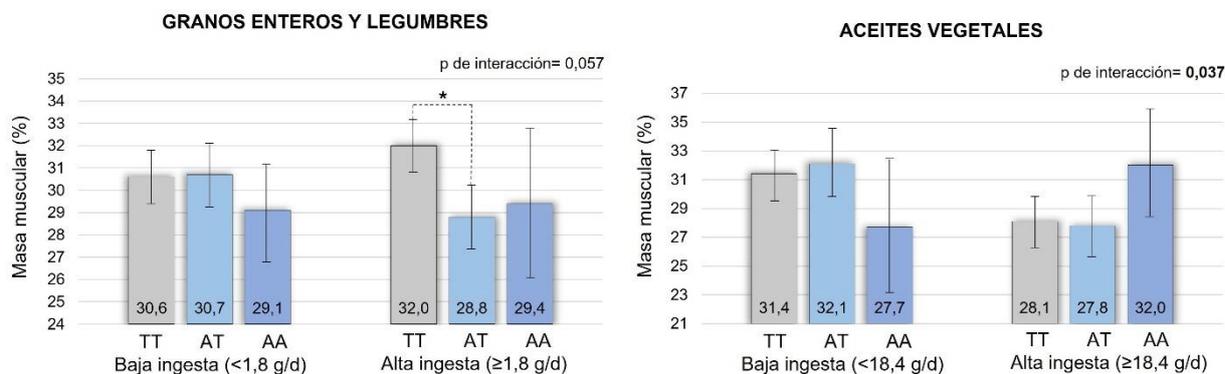
Tabla 4.2.26. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el porcentaje de masa muscular mediante el análisis de ANOVA multifactorial.

Grupos de alimentos (g o ml/d)	Nivel de ingesta	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)	Test de Tukey (valor p)
		% MM	IC 95%	% MM	IC 95%	% MM	IC 95%		
Leche y yogur	Baja (<114,0 ml/d)	30,7	29,6-31,8	28,9	27,4-30,6	28,4	25,3-31,7	0,790	N/S
	Alta (≥114,0 ml/d)	31,4	30,0-32,7	29,9	28,4-31,5	30,6	28,1-33,2		
Grasas animales	Baja (<48,6 g/d)	31,1	30,1-32,1	29,6	28,2-31,0	30,7	28,0-33,5	0,435	N/S
	Alta (≥48,6 g/d)	30,5	29,4-31,6	30,5	29,2-31,8	30,8	28,5-33,1		
Carnes y huevos	Baja (<121,0 g/d)	30,9	29,9-31,8	30,6	29,1-32,1	30,1	27,6-32,8	0,534	N/S
	Alta (≥121,0 g/d)	31,0	29,9-32,1	30,4	29,2-31,7	32,3	29,8-34,9		
Carnes procesadas	Baja (<20,1 g/d)	31,4	30,3-32,4	30,1	28,8-31,5	29,2	26,4-32,0	0,121	N/S
	Alta (≥20,1 g/d)	30,7	29,7-31,7	30,8	29,5-32,1	32,3	30,0-34,7		
Pan, granos refinados y vegetales feculentos	Baja (<141,0 g/d)	30,9	29,9-31,9	30,7	29,3-32,1	32,0	29,9-34,3	0,061	N/S
	Alta (≥141,0 g/d)	31,8	30,8-32,9	30,6	29,3-31,8	28,2	25,3-31,2		
Platos populares	Baja (<190,0 g/d)	30,5	29,4-31,5	29,2	27,9-30,6	31,2	29,1-33,5	0,324	N/S
	Alta (≥190,0 g/d)	31,2	30,3-32,3	30,9	29,6-32,3	29,8	27,0-32,8		
Vegetales no feculentos	Baja (<87,5 g/d)	30,6	29,4-31,7	29,5	27,9-31,0	31,5	27,8-35,3	0,317	N/S
	Alta (≥87,5 g/d)	31,4	30,0-32,6	29,8	28,4-31,4	28,6	26,3-31,0		
Frutas	Baja (<209,0 g/d)	31,0	29,9-32,1	29,4	28,1-30,7	30,3	28,1-32,5	0,351	N/S
	Alta (≥209,0 g/d)	30,8	29,8-31,8	30,8	29,4-32,3	31,7	28,8-34,7		
Granos enteros y legumbres	Baja (<1,8 g/d)	30,6	29,4-31,8	30,7	29,3-32,1	29,1	26,8-31,2	0,057	0,012¹
	Alta (≥1,8 g/d)	32,0 ¹	30,8-33,2	28,8 ¹	27,4-30,3	29,4	26,1-32,8		
Postres, dulces y endulzantes	Baja (<36,7 g/d)	30,9	29,8-31,9	29,6	28,3-30,9	32,0	29,5-34,6	0,158	N/S
	Alta (≥36,7 g/d)	31,1	30,1-32,1	31,4	30,0-32,7	30,1	27,9-32,5		
Aceites vegetales	Baja (<18,4 g/d)	31,4	29,7-33,1	32,1	29,8-34,6	27,7	23,2-32,5	0,037	N/S
	Alta (≥18,4 g/d)	28,1	26,3-29,9	27,8	25,7-29,8	32,0	28,4-35,9		

Snacks dulces y salados	Baja (<16,4 g/d)	30,8	29,6-32,0	28,6	27,2-30,1	28,7	26,2-31,5	0,305	N/S
	Alta (≥16,4 g/d)	31,0	29,8-32,1	30,9	29,3-32,5	30,7	27,9-33,6		
Productos de panadería y galletitas	Baja (<47,3 g/d)	30,9	29,9-32,0	29,7	28,4-31,1	30,6	28,6-33,4	0,736	N/S
	Alta (≥47,3 g/d)	30,7	29,6-31,7	30,4	29,1-31,7	30,9	28,6-33,3		
Bebidas e infusiones azucaradas	Baja (<71,4 ml/d)	30,7	29,5-31,9	30,0	28,5-31,5	32,4	29,3-35,6	0,071	N/S
	Alta (≥71,4 ml/d)	31,1	30,0-32,3	29,4	27,9-30,9	27,8	25,4-30,3		
Bebidas endulzadas artificialmente	Baja (<0,0 ml/d)	31,0	29,9-32,0	29,4	28,1-30,7	30,5	27,7-33,4	0,552	N/S
	Alta (≥0,0 ml/d)	30,8	29,5-32,1	30,3	28,4-32,1	28,9	26,3-31,6		
Bebidas alcohólicas	Baja (<37,5 ml/d)	30,9	29,9-31,9	29,8	28,3-31,4	30,4	27,2-33,6	0,804	N/S
	Alta (≥37,5 ml/d)	31,1	30,0-32,3	30,8	29,6-32,0	31,1	29,2-33,2		
Agua e infusiones sin azúcar	Baja (<2000,0 ml/d)	30,9	29,9-32,0	30,6	29,1-32,1	31,1	28,8-33,4	0,827	N/S
	Alta (≥2000,0 ml/d)	30,8	29,8-31,8	29,8	28,6-31,0	30,3	27,6-32,9		
UP (% E)	Nivel de ingesta	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)	Test de Tukey (valor p)
		% MM	IC 95%	% MM	IC 95%	% MM	IC 95%		
UP totales	Baja (<32,0% E)	31,2	30,1-32,4	29,1	28,8-30,5	31,6	28,9-34,5	0,070	N/S
	Alta (≥32,0% E)	29,9	28,8-31,0	30,8	29,4-32,4	29,6	27,5-31,9		
UP ricos en azúcares	Baja (<6,9% E)	30,8	29,6-31,9	29,7	28,4-31,1	29,9	27,1-32,9	0,836	N/S
	Alta (≥6,9% E)	30,4	29,3-31,6	29,9	28,4-31,5	30,6	28,4-32,7		
UP ricos en grasas	Baja (<13,7% E)	30,7	29,6-31,8	30,1	28,7-31,6	30,4	27,6-33,4	0,916	N/S
	Alta (≥13,7% E)	30,4	29,2-31,6	29,4	28,1-30,8	30,3	28,2-32,4		
UP ricos en azúcares y grasas	Baja (<7,0% E)	31,4	30,4-32,4	29,6	28,2-30,9	30,8	28,4-33,4	0,170	N/S
	Alta (≥7,0% E)	30,7	29,7-31,7	31,1	29,8-32,5	31,0	28,7-33,4		

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de alimentos y los genotipos sobre el porcentaje de masa muscular (% MM), el cual se presenta junto a su intervalo de confianza al 95% (IC 95%), se realizó el análisis de ANOVA multifactorial. Para ello, se incorporó en el modelo como variable dependiente al % MM, como factores potenciales de diseño a la ingesta de grupos de alimentos gramos o mililitros por día (g o ml/d) y a la de ultraprocesados (UP) como porcentaje de la energía total (% E), categorizada en “Baja ingesta” y “Alta ingesta” de acuerdo a la mediana o a la media, y al genotipo mediante el modelo codominante (AA vs. AT vs. TT), y como variable independiente el término de interacción entre la ingesta de alimentos y el genotipo. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de cada una de las combinaciones posibles para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey.

Figura 4.2.23. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el porcentaje de masa muscular mediante ANOVA multifactorial.



Porcentaje (%) de masa muscular en función del genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y de la ingesta de grupos de alimentos dicotomizada por la mediana, expresada en gramos por día (g/d) o mililitros por día (ml/d) ajustados por la energía total. El análisis de ANOVA multifactorial se realizó contemplando la significancia estadística del término de interacción y de cada combinación posible para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey. *: valor $p < 0,05$.

La Tabla 4.2.27 muestra los resultados obtenidos mediante regresión lineal múltiple cuando la variable dependiente fue el nivel de grasa visceral. Como se puede observar, para los homocigotas AA se encontró una dependencia inversa del nivel de grasa visceral con la ingesta de “leche y yogur” y una dependencia directa con la ingesta de “pan, granos refinados y vegetales feculentos” y “bebidas e infusiones azucaradas”, encontrándose además para estos grupos un término de interacción estadísticamente significativo al comparar con los no portadores. Asimismo, se encontró para este genotipo una dependencia directa del nivel de grasa visceral con la ingesta de los grupos “productos de panadería y galletitas” y “platos populares”, y una dependencia negativa con la ingesta de “frutas”. La ingesta de frutas también se asoció a una disminución del nivel de grasa visceral para los no portadores TT (Figura 4.2.24). Mediante el análisis de ANOVA factorial (Tabla 4.2.28), también se encontraron interacciones estadísticamente significativas para la ingesta de los grupos “pan, granos refinados y vegetales feculentos” y “bebidas e infusiones azucaradas”, pero además se encontró una interacción para el grupo “carne y huevos”; los homocigotas AA con alta ingesta de “carne y huevos” tuvieron un nivel de grasa visceral menor al de los no portadores (Figura 4.2.25).

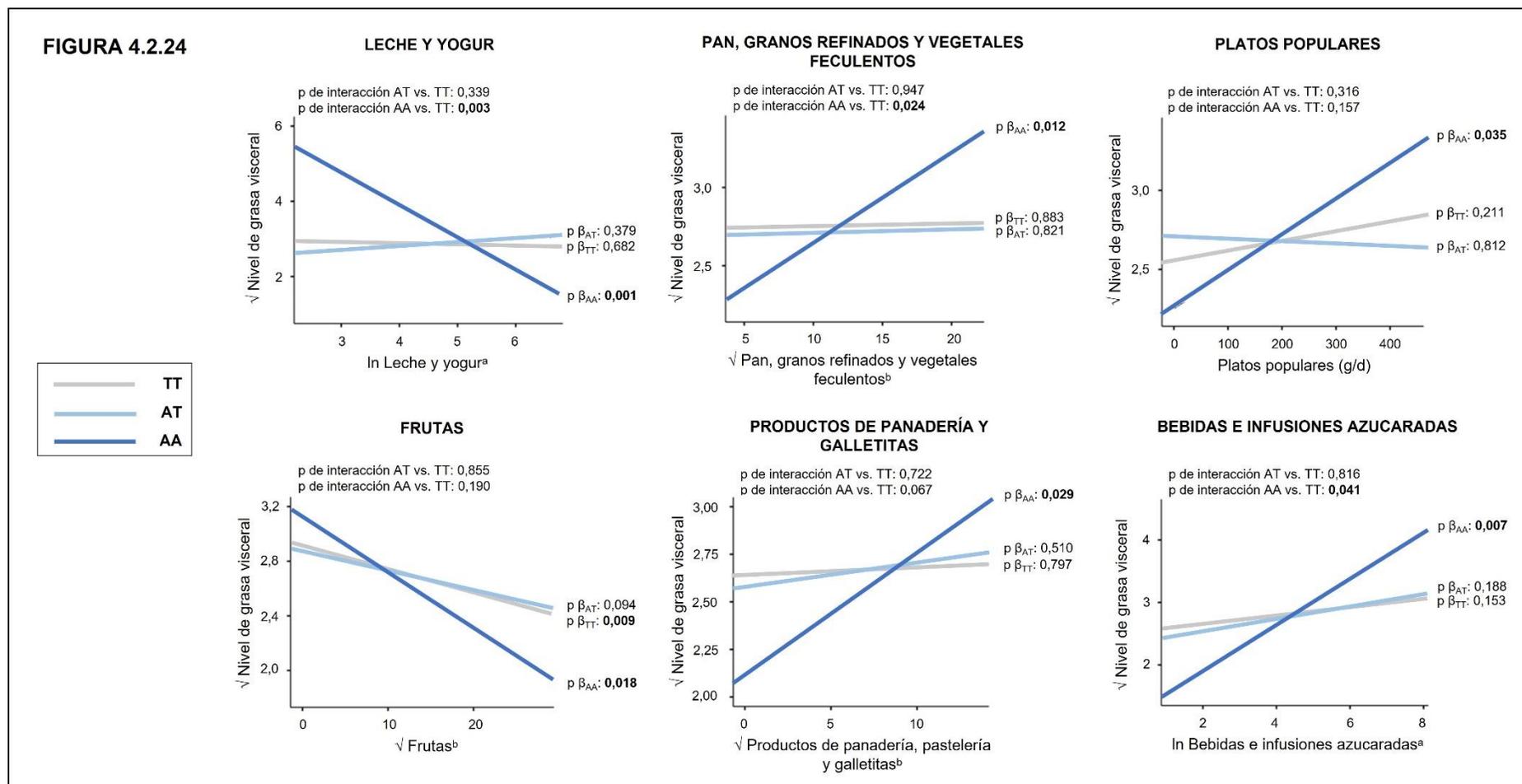
Tabla 4.2.27. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el nivel de grasa visceral mediante el análisis de regresión lineal múltiple.

Grupos de alimentos (g o ml/d)	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	
Leche y yogur ^a	-0,03 (-0,19; 0,13)	0,682	0,10 (-0,13; 0,34)	0,379	-0,86 (-1,38; -0,34)	0,001	0,339 ¹ ; 0,003 ²
Grasas animales ^b	0,01 (-0,02; 0,04)	0,414	0,03 (-0,02; 0,07)	0,222	0,04 (-0,02; 0,10)	0,240	0,582 ¹ ; 0,466 ²
Carnes y huevos ^b	-0,007 (-0,022; 0,007)	0,305	-0,005 (-0,034; 0,023)	0,719	-0,014 (-0,053; 0,026)	0,489	0,892 ¹ ; 0,764 ²
Carnes procesadas ^b	0,011 (-0,017; 0,039)	0,437	0,055 (0,015; 0,096)	0,008	0,076 (-0,008; 0,154)	0,053	0,078 ¹ ; 0,117 ²
Pan, granos refinados y vegetales feculentos ^b	0,001 (-0,018; 0,021)	0,883	0,002 (-0,018; 0,023)	0,821	0,058 (0,013; 0,102)	0,012	0,947 ¹ ; 0,024 ²
Platos populares	0,007 (-0,004; 0,020)	0,211	-0,001 (-0,010; 0,009)	0,812	0,002 (0,02; 0,004)	0,035	0,316 ¹ ; 0,157 ²
Vegetales no feculentos ^b	-0,022 (-0,041; -0,003)	0,022	-0,023 (-0,053; 0,005)	0,115	-0,076 (-0,158; 0,007)	0,071	0,935 ¹ ; 0,213 ²
Frutas ^b	-0,017 (-0,029; -0,004)	0,009	-0,015 (-0,032; 0,002)	0,094	-0,041 (-0,074; -0,007)	0,018	0,855 ¹ ; 0,190 ²
Granos enteros y legumbres ^a	-0,03 (-0,12; 0,06)	0,541	-0,04 (-0,15; 0,08)	0,498	-0,02 (-0,28; 0,24)	0,883	0,877 ¹ ; 0,947 ²
Postres, dulces y endulzantes ^b	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,330	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,428	-0,04 (-0,11; 0,03)	0,254	0,891 ¹ ; 0,413 ²
Aceites vegetales ^b	-0,039 (-0,084; 0,004)	0,079	-0,052 (-0,114; 0,008)	0,092	-0,067 (-0,194; 0,058)	0,290	0,735 ¹ ; 0,678 ²
Snacks dulces y salados ^a	0,005 (-0,046; 0,056)	0,851	0,004 (-0,090; 0,098)	0,935	0,054 (-0,149; 0,257)	0,597	0,985 ¹ ; 0,641 ²
Productos de panadería y galletitas ^b	0,004 (-0,025; 0,033)	0,797	0,012 (-0,024; 0,049)	0,510	0,064 (0,007; 0,121)	0,029	0,722 ¹ ; 0,067 ²
Bebidas e infusiones azucaradas ^a	0,08	0,153	0,10	0,188	0,37	0,007	0,816 ¹ ; 0,041 ²

	(-0,03; 0,18)		(-0,05; 0,24)		(0,10; 0,63)		
Bebidas endulzadas artificialmente ^a	0,07 (-0,09; 0,22)	0,396	-0,03 (-0,22; 0,16)	0,721	-0,19 (-0,45; 0,06)	0,134	0,408 ¹ ; 0,084 ²
Bebidas alcohólicas ^a	0,10 (-0,07; 0,27)	0,236	0,17 (-0,06; 0,40)	0,140	0,18 (-0,20; 0,56)	0,357	0,619 ¹ ; 0,715 ²
Agua e infusiones sin azúcar	0,005 (-0,009; 0,020)	0,488	-0,001 (-0,004; 0,001)	0,256	0,001 (-0,002; 0,005)	0,424	0,184 ¹ ; 0,640 ²
UP (% E)	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (Valor p)
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	
UP totales	-0,002 (-0,006; 0,003)	0,473	0,001 (-0,004; 0,007)	0,641	0,003 (-0,011; 0,017)	0,664	0,421 ¹ ; 0,524 ²
UP ricos en azúcares ^b	-0,004 (-0,053; 0,052)	0,990	0,011 (-0,072; 0,092)	0,810	0,077 (-0,086; 0,240)	0,350	0,834 ¹ ; 0,372 ²
UP ricos en grasas ^b	0,02 (-0,04; 0,08)	0,437	0,04 (-0,03; 0,12)	0,246	0,03 (-0,08; 0,14)	0,652	0,670 ¹ ; 0,972 ²
UP ricos en azúcares y grasas ^b	-0,04 (-0,08; 0,01)	0,122	-0,01 (-0,08; 0,06)	0,808	-0,09 (-0,24; 0,06)	0,261	0,508 ¹ ; 0,540 ²

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de alimentos y los genotipos sobre el nivel de grasa visceral, se realizó el análisis de regresión lineal múltiple. Para ello, se incorporó en el modelo al nivel de grasa visceral transformado por raíz cuadrada como variable dependiente, a la ingesta de grupos de alimentos en gramos o mililitros por día (g o ml/d) ajustados por la energía total y a la de ultraprocesados (UP) como porcentaje de la energía total (% E) como covariable, al genotipo mediante el modelo codominante (¹ AT vs. TT; ² AA vs. TT) como factor potencial de diseño, y el término de interacción entre la ingesta de alimentos y el genotipo como regresor. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de los coeficientes de regresión (β) individuales con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%). ^a datos transformados logaritmicamente; ^b datos transformados mediante raíz cuadrada.

Figura 4.2.24. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el nivel de grasa visceral mediante regresión lineal múltiple.



Se realizó el análisis de regresión lineal múltiple para modelar la dependencia del nivel de grasa visceral con el genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y la ingesta de grupos de alimentos expresada en mililitros por día (a) o gramos por día (g/d o b) ajustados por la energía total, incluyendo en el modelo el término de interacción gen*grupo de alimentos. Las variables que no presentaron una distribución simétrica se transformaron logarítmicamente (ln) o mediante raíz cuadrada ($\sqrt{\quad}$). Se

presenta la significancia estadística del efecto simple para los TT ($p_{\beta_{TT}}$), AT ($p_{\beta_{AT}}$) y AA ($p_{\beta_{AA}}$) y la significancia del término de interacción entre heterocigotas y homocigotas TT (p de interacción AT vs. TT) y entre homocigotas AA y TT (p de interacción AA vs. TT) para el análisis del modelo.

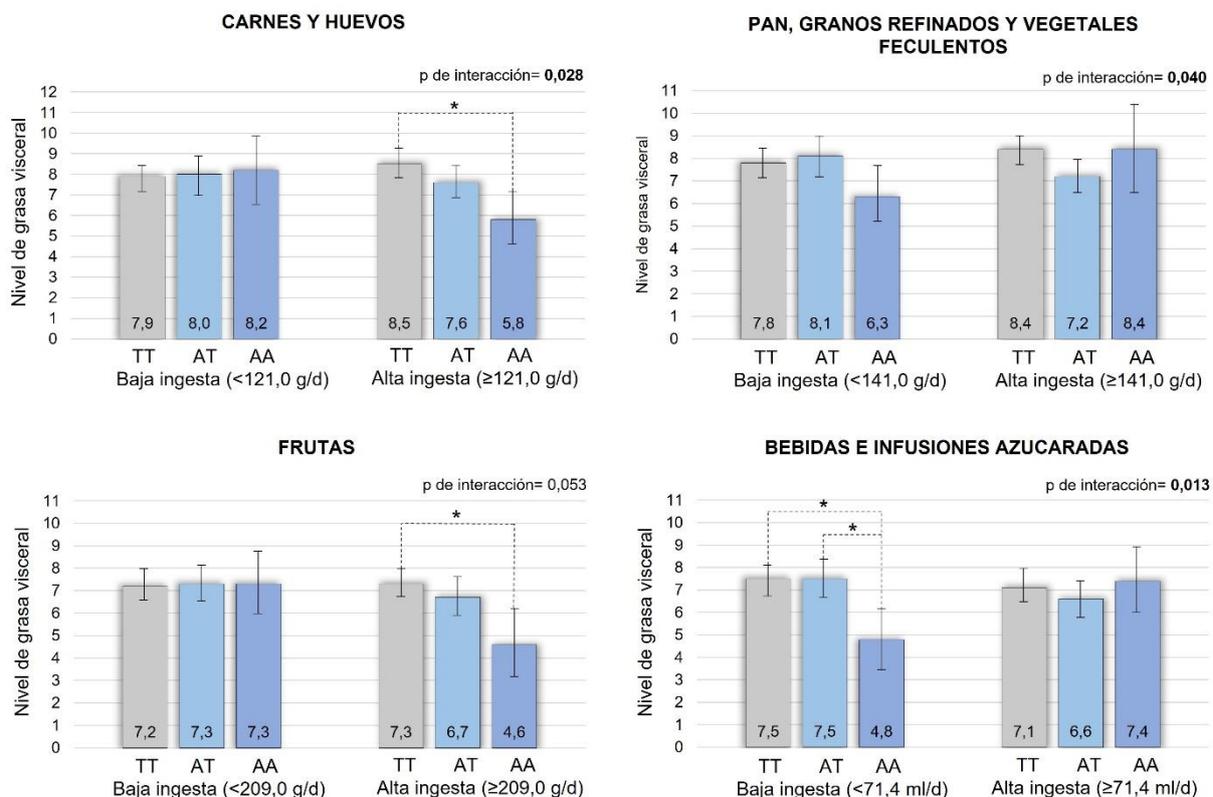
Tabla 4.2.28. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el nivel de grasa visceral mediante el análisis de ANOVA multifactorial.

Grupos de alimentos (g o ml/d)	Nivel de ingesta	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)	Test de Tukey (valor p)
		GV	IC 95%	GV	IC 95%	GV	IC 95%		
Leche y yogur	Baja (<114,0 ml/d)	8,9	8,0-9,9	8,2	6,9-9,6	10,8	7,8-14,1	0,215	N/S
	Alta (≥114,0 ml/d)	8,3	7,1-9,5	8,8	7,5-10,1	7,8	6,0-10,0		
Grasas animales	Baja (<48,6 g/d)	8,2	7,5-8,9	7,6	6,7-8,5	6,7	5,2-8,4	0,743	N/S
	Alta (≥48,6 g/d)	8,1	7,3-8,9	7,7	6,9-8,6	7,5	6,2-8,9		
Carnes y huevos	Baja (<121,0 g/d)	7,9	7,2-8,5	8,0	7,0-8,9	8,2	6,6-9,9	0,028	0,012¹
	Alta (≥121,0 g/d)	8,5 ¹	7,8-9,3	7,6	6,9-8,4	5,8 ¹	4,6-7,2		
Carnes procesadas	Baja (<20,1 g/d)	8,0	7,3-8,7	8,2	7,3-9,1	6,0	4,5-7,6	0,058	N/S
	Alta (≥20,1 g/d)	8,3	7,6-9,0	7,1	6,4-8,0	7,7	6,4-9,2		
Pan, granos refinados y vegetales feculentos	Baja (<141,0 g/d)	7,8	7,1-8,5	8,1	7,2-8,9	6,3	5,2-7,6	0,040	N/S
	Alta (≥141,0 g/d)	8,4	7,7-9,1	7,2	6,5-8,0	8,4	6,5-10,4		
Platos populares	Baja (<190,0 g/d)	7,8	7,1-8,6	8,3	7,3-9,4	6,4	5,0-7,8	0,070	N/S
	Alta (≥190,0 g/d)	7,8	7,0-8,6	6,9	6,0-7,8	8,3	6,3-10,6		
Vegetales no feculentos	Baja (<87,5 g/d)	8,1	7,3-8,9	7,5	6,5-8,5	7,3	5,2-9,7	0,707	N/S
	Alta (≥87,5 g/d)	7,6	6,8-8,4	7,7	6,8-8,6	7,0	5,5-8,5		
Frutas	Baja (<209,0 g/d)	7,2	6,6-8,0	7,3	6,5-8,1	7,3	6,0-8,8	0,053	0,030²
	Alta (≥209,0 g/d)	7,3 ²	6,7-8,0	6,7	5,9-7,6	4,6 ²	3,2-6,2		
Granos enteros y legumbres	Baja (<1,8 g/d)	7,1	6,3-7,9	6,7	5,8-7,6	6,6	5,2-8,1	0,395	N/S
	Alta (≥1,8 g/d)	7,0	6,3-7,7	7,2	6,3-8,3	5,2	2,2-7,4		
Postres, dulces y endulzantes	Baja (<36,7 g/d)	7,4	6,7-8,1	7,6	6,7-8,4	7,1	5,6-8,8	0,327	N/S
	Alta (≥36,7 g/d)	7,2	6,6-7,8	6,5	5,6-7,3	5,5	4,3-7,0		
Aceites vegetales	Baja (<18,4 g/d)	7,2	6,6-7,8	6,9	6,0-7,8	6,5	4,8-8,4	0,893	N/S
	Alta (≥18,4 g/d)	7,5	6,7-8,2	7,1	6,3-8,1	6,2	4,9-7,5		
Snacks dulces y salados	Baja (<16,4 g/d)	8,2	7,6-9,0	7,7	6,9-8,6	7,1	5,7-8,6	0,946	N/S
	Alta (≥16,4 g/d)	8,1	7,3-8,8	7,6	6,8-8,5	7,2	5,8-8,9		

Productos de panadería y galletitas	Baja (<47,3 g/d)	7,1	6,4-7,8	6,8	5,8-7,8	5,0	3,5-6,8	0,275	N/S
	Alta (≥47,3 g/d)	7,0	6,3-7,8	7,0	6,1-8,0	7,0	5,5-8,8		
Bebidas e infusiones azucaradas	Baja (<71,4 ml/d)	7,5 ⁴	6,8-8,2	7,5 ³	6,7-8,4	4,8 ^{3;4}	3,5-6,3	0,013	0,029³; 0,022⁴
	Alta (≥71,4 ml/d)	7,1	6,5-7,8	6,6	5,8-7,4	7,4	6,0-8,9		
Bebidas endulzadas artificialmente	Baja (<0,0 ml/d)	8,0	7,3-8,6	7,8	7,1-8,6	7,2	5,8-8,8	0,598	N/S
	Alta (≥0,0 ml/d)	8,2	7,5-9,0	7,3	6,4-8,4	7,0	5,7-8,5		
Bebidas alcohólicas	Baja (<37,5 ml/d)	6,7	6,0-7,3	7,0	6,0-8,1	4,7	3,0-6,8	0,246	N/S
	Alta (≥37,5 ml/d)	7,5	6,7-8,4	6,9	6,1-7,7	6,8	5,4-8,3		
Agua e infusiones sin azúcar	Baja (<2000,0 ml/d)	6,4	5,4-7,6	8,0	6,3-9,9	7,6	5,3-10,4	0,542	N/S
	Alta (≥2000,0 ml/d)	7,1	6,1-8,2	7,2	6,0-8,6	3,2	5,0-11,2		
UP (% E)	Nivel de ingesta	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)	Test de Tukey (valor p)
		GV	IC 95%	GV	IC 95%	GV	IC 95%		
UP totales	Baja (<32,0% E)	8,4	7,7-9,1	8,5	7,6-9,4	6,6	4,8-8,2	0,249	N/S
	Alta (≥32,0% E)	8,0	7,3-8,7	7,5	6,6-8,5	7,6	6,3-9,1		
UP ricos en azúcares	Baja (<6,9% E)	8,2	7,5-8,9	8,2	7,4-9,1	7,2	5,6-9,1	0,903	N/S
	Alta (≥6,9% E)	8,1	7,4-8,8	7,8	6,9-8,8	7,2	6,0-8,6		
UP ricos en grasas	Baja (<13,7% E)	8,1	7,5-8,8	8,1	7,2-9,1	6,5	4,8-8,2	0,599	N/S
	Alta (≥13,7% E)	8,3	7,5-9,1	8,0	7,1-8,9	7,5	6,3-8,9		
UP ricos en azúcares y grasas	Baja (<7,0% E)	8,4	7,7-9,1	8,5	7,6-9,4	8,1	6,6-9,8	0,464	N/S
	Alta (≥7,0% E)	7,9	7,2-8,6	7,5	6,7-8,5	6,4	5,1-7,8		

Para determinar el efecto de la interacción entre la ingesta de alimentos y los genotipos sobre el nivel de grasa visceral (GV), el cual se presenta junto a su intervalo de confianza al 95% (IC 95%), se realizó el análisis de ANOVA multifactorial. Para ello, se incorporó en el modelo como variable dependiente al nivel de GV, como factores potenciales de diseño a la ingesta de grupos de alimentos gramos o mililitros por día (g o ml/d) y a la de ultraprocesados (UP) como porcentaje de la energía total (% E), categorizada en “Baja ingesta” y “Alta ingesta” de acuerdo a la mediana o a la media, y al genotipo mediante el modelo codominante (AA vs. AT vs. TT), y como variable independiente el término de interacción entre la ingesta de alimentos y el genotipo. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de cada una de las combinaciones posibles para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey.

Figura 4.2.25. Efecto de las interacciones gen*grupos de alimentos sobre el nivel de grasa visceral mediante ANOVA multifactorial.



Nivel de grasa visceral en función del genotipo de acuerdo con el modelo codominante (TT vs. AT vs. AA) y de la ingesta de grupos de alimentos dicotomizada por la mediana, expresada en gramos por día (g/d) o mililitros por día (ml/d) ajustados por la energía total. El análisis de ANOVA multifactorial se realizó contemplando la significancia estadística del término de interacción y de cada combinación posible para las categorías de ingesta y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey. *: valor $p < 0,05$.

4.2.4.3. Interacciones gen* patrones alimentarios.

Las Tablas 4.2.29 y 4.2.30 muestran los resultados de la dependencia de las variables antropométricas con el genotipo y la adherencia a los patrones alimentarios encontrados para la población general. A partir del análisis de regresión lineal, cuando la variable dependiente fue el IMC, se encontró para los homocigotas AA una dependencia negativa y un término de interacción significativo para la adherencia al patrón “Almidón-azúcar”, mientras que para los AT y TT la dependencia negativa se encontró para la adherencia al patrón “Snack-prudente”. Asimismo, los homocigotas TT mostraron una dependencia directa del IMC con la adherencia al patrón “Occidental”. En lo referente al porcentaje de

masa grasa, solo se observó una interacción estadísticamente significativa para la adherencia al patrón “Occidental”, encontrándose una dependencia positiva al borde de la significancia estadística para los homocigotas TT. Cuando la variable fue el porcentaje de masa muscular, no se encontraron interacciones estadísticamente significativas y tampoco efectos simples. Por último, cuando la variable dependiente fue el nivel de grasa visceral, se encontró que los homocigotas AA mostraron una dependencia directa con la adherencia al patrón “Snack-prudente”, encontrándose además un término de interacción estadísticamente significativo al comparar con los no portadores y, además, para estos últimos, se encontró una dependencia directa con la adherencia al patrón “Tradicional”. Mediante el análisis de ANOVA multifactorial, se obtuvo únicamente un término de interacción estadísticamente significativo para la adherencia al patrón “Almidón-azúcar” cuando la variable dependiente fue el IMC. Ante una baja adherencia a dicho patrón, los homocigotas AA presentaron un IMC mayor en comparación con los TT. Adicionalmente, al aumentar la adherencia al patrón “Almidón-azúcar” los individuos AA presentaron una disminución significativa del IMC.

Tabla 4.2.29. Efecto de las interacciones gen*patrones alimentarios sobre variables antropométricas mediante el análisis de regresión lineal múltiple.

Adherencia a patrones	TT		AT		AA		Interacción gen-dieta (Valor p)
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	
IMC							
Occidental	0,019 (0,001; 0,036)	0,033	-0,005 (-0,028; 0,019)	0,660	0,031 (-0,021; 0,083)	0,244	0,101 ¹ ; 0,667 ²
Snack-prudente	-0,028 (-0,051; -0,005)	0,017	-0,034 (-0,065; -0,003)	0,029	0,005 (-0,058; 0,067)	0,885	0,744 ¹ ; 0,320 ²
Almidón-azúcar	0,006 (-0,023; 0,035)	0,664	-0,014 (-0,049; 0,021)	0,426	-0,191 (-0,324; -0,058)	0,005	0,375 ¹ ; 0,005 ²
Tradicional	0,025 (-0,009; 0,059)	0,155	-0,007 (-0,049; 0,034)	0,732	0,016 (-0,106; 0,139)	0,794	0,235 ¹ ; 0,859 ²
% MG							
Occidental	0,064 (-0,003; 0,132)	0,064	-0,057 (-0,143; 0,030)	0,199	0,014 (-0,188; 0,216)	0,889	0,028 ¹ ; 0,636 ²
Snack-prudente	0,03 (-0,05; 0,11)	0,497	0,07 (-0,04; 0,18)	0,225	-0,12 (-0,34; 0,09)	0,267	0,561 ¹ ; 0,204 ²
Almidón-azúcar	-0,012 (-0,080; 0,055)	0,718	0,009 (-0,070; 0,088)	0,816	0,098 (-0,216; 0,411)	0,538	0,679 ¹ ; 0,499 ²
Tradicional	-0,04 (-0,11; 0,04)	0,354	0,04 (-0,05; 0,12)	0,405	0,04 (-0,22; 0,30)	0,740	0,213 ¹ ; 0,559 ²
% MM							
Occidental	-0,028 (-0,071; 0,015)	0,196	-0,003 (-0,060; 0,052)	0,900	0,023 (-0,105; 0,152)	0,720	0,477 ¹ ; 0,442 ²
Snack-prudente	0,029 (-0,001; 0,076)	0,230	0,063 (-0,001; 0,128)	0,055	-0,055 (-0,185; 0,075)	0,403	0,390 ¹ ; 0,236 ²

Almidón-azúcar	-0,03 (-0,14; 0,07)	0,506	-0,06 (-0,19; 0,06)	0,323	0,05 (-0,44; 0,55)	0,839	0,737 ¹ ; 0,737 ²
Tradicional	0,064 (-0,002; 0,130)	0,058	-0,065 (-0,143; 0,013)	0,105	-0,055 (-0,291; 0,182)	0,647	0,074 ¹ ; 0,338 ²
GV							
Occidental	0,079 (0,008; 0,150)	0,030	0,019 (-0,075; 0,112)	0,689	0,216 (0,003; 0,430)	0,047	0,314 ¹ ; 0,226 ²
Snack-prudente	-0,041 (-0,242; 0,052)	0,348	-0,119 (-0,242; 0,003)	0,057	0,256 (0,009; 0,503)	0,042	0,316 ¹ ; 0,027²
Almidón-azúcar	-0,04 (-0,11; 0,02)	0,197	-0,02 (-0,10; 0,06)	0,606	0,27 (-0,06; 0,60)	0,103	0,667 ¹ ; 0,064 ²
Tradicional	0,13 (0,02; 0,25)	0,027	-0,05 (-0,19; 0,09)	0,473	0,19 (-0,23; 0,62)	0,367	0,043¹ ; 0,795 ²

Para determinar el efecto de la interacción entre la adherencia a los patrones alimentarios y los genotipos sobre el índice de masa corporal (IMC), porcentaje de masa grasa (% MG), porcentaje de masa muscular (% MM) y nivel de grasa visceral (GV), se realizó el análisis de regresión lineal múltiple. Para ello, se incorporó en el modelo al IMC transformado logarítmicamente y a los % MG, % MM y nivel de GV transformados por raíz cuadrada como variables dependientes, a la adherencia a los patrones alimentarios como covariable, al genotipo mediante el modelo codominante (¹ AT vs. TT; ² AA vs. TT) como factor potencial de diseño, y el término de interacción entre la adherencia a los patrones alimentarios y el genotipo como regresor. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de los coeficientes de regresión (β) individuales con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%). ^a datos transformados logarítmicamente.

Tabla 4.2.30. Efecto de las interacciones gen*patrones alimentarios sobre variables antropométricas mediante el análisis de ANOVA multifactorial.

Patrones alimentarios	Nivel de adherencia	TT		AT		AA		Interacción gen*dieta (valor p)	Test de Tukey (valor p)
		IMC	IC 95%	IMC	IC 95%	IMC	IC 95%		
Occidental	Baja	26,6	25,0-28,2	27,4	25,3-30,0	27,1	19,7-37,3	0,247	N/S
	Alta	28,2	26,3-30,3	26,3	24,3-28,2	28,2	25,3-31,2		
Snack-prudente	Baja	28,8	26,8-30,9	28,5	26,6-30,6	29,1	24,5-34,5	0,525	N/S
	Alta	26,0	24,3-27,7	25,0	23,1-26,8	29,1	25,0-33,8		
Almidón-azúcar	Baja	26,3 ¹	25,0-27,9	28,8	26,6-31,5	35,2 ^{1;2}	30,6-40,0	0,015	0,003¹; 0,021²
	Alta	26,0	24,5-27,9	25,8	24,3-27,4	26,6 ²	24,0-29,7		
Tradicional	Baja	26,3	25,3-27,9	26,8	25,3-28,8	28,2	23,8-33,4	0,844	N/S
	Alta	27,7	25,8-29,4	27,1	25,3-29,1	28,8	25,5-32,5		
		% MG	IC 95%	% MG	IC 95%	% MG	IC 95%		
Occidental	Baja	30,9	29,1-32,8	31,5	28,9-34,0	34,9	25,0-46,5	0,653	N/S
	Alta	31,7	29,6-34,0	30,4	28,1-32,8	32,5	28,9-36,4		
Snack-prudente	Baja	34,0	30,8-37,5	31,7	28,3-35,3	33,1	25,2-42,1	0,955	N/S
	Alta	32,6	29,7-35,6	30,1	26,7-33,6	33,3	26,2-41,3		
Almidón-azúcar	Baja	32,7	30,1-35,5	30,8	27,1-34,7	34,6	27,7-42,4	0,607	N/S
	Alta	34,1	31,0-37,3	31,2	28,2-34,5	30,9	25,8-36,6		
Tradicional	Baja	32,6	30,3-35,0	33,2	30,4-36,0	31,1	24,1-38,9	0,579	N/S
	Alta	32,6	29,8-35,5	31,6	28,5-34,7	34,6	29,2-40,4		
		% MM	IC 95%	% MM	IC 95%	% MM	IC 95%		
Occidental	Baja	31,8	30,3-33,4	30,5	28,4-32,6	30,3	22,4-39,3	0,749	N/S
	Alta	30,3	28,6-32,0	30,4	28,4-32,3	28,2	25,5-31,0		
Snack-prudente	Baja	30,7	29,2-32,1	28,7	27,1-30,4	28,6	24,9-32,6	0,319	N/S
	Alta	31,7	30,3-33,2	31,5	29,8-33,3	27,7	24,4-31,1		
Almidón-azúcar	Baja	29,7	27,6-31,8	30,1	28,1-33,3	27,5	22,3-33,3	0,704	N/S
	Alta	29,4	27,0-31,7	29,9	27,5-32,6	30,4	26,2-34,7		
Tradicional	Baja	30,5	29,3-31,7	30,1	28,6-31,7	31,0	27,1-35,2	0,447	N/S

	Alta	31,8	30,5-33,1	30,4	28,9-31,9	29,3	26,5-32,1		
		GV	IC 95%	GV	IC 95%	GV	IC 95%		
Occidental	Baja	8,5	7,1-9,9	8,8	7,0-10,7	7,7	2,5-15,7	0,402	N/S
	Alta	9,1	7,6-10,8	7,5	6,1-9,1	8,8	6,6-11,3		
Snack-prudente	Baja	6,9	5,5-8,4	7,8	6,3-9,5	7,6	4,2-12,0	0,324	N/S
	Alta	6,1	4,9-7,3	6,1	4,7-7,6	10,4	6,7-14,8		
Almidón-azúcar	Baja	6,7	5,5-8,0	8,0	6,1-10,1	9,0	5,6-13,3	0,796	N/S
	Alta	5,7	4,5-7,0	5,9	4,5-7,4	6,7	4,4-9,4		
Tradicional	Baja	8,4	7,3-9,5	8,2	7,0-9,5	8,0	4,9-11,8	0,707	N/S
	Alta	9,2	8,0-10,6	8,2	6,8-9,7	9,5	7,1-12,5		

Para determinar el efecto de la interacción entre la adherencia a los patrones alimentarios y los genotipos sobre el índice de masa corporal (IMC), porcentaje de masa grasa (% MG), porcentaje de masa muscular (% MM) y nivel de grasa visceral (GV), los cuales se presentan junto a sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%), se realizó el análisis de ANOVA multifactorial. Para ello, se incorporó en el modelo como variable dependiente al IMC, % MG, % MM o nivel de GV, como factor potencial de diseño a la adherencia a los patrones alimentarios categorizada en “Baja ingesta” y “Alta ingesta” de acuerdo a la media, y al genotipo mediante el modelo codominante (AA vs. AT vs. TT), y como variable independiente el término de interacción entre la adherencia a los patrones alimentarios y el genotipo. Cada modelo se analizó de acuerdo a la significancia (valor p) del término de interacción y de cada una de las combinaciones posibles para las categorías de adherencia y genotipo obtenidas a partir del test de comparaciones post-hoc de Tukey.

5. DISCUSIÓN

Para cumplir con los objetivos planteados en el presente trabajo de tesis doctoral, se planteó la necesidad de contar con una herramienta de evaluación de la ingesta alimentaria que permitiera estimar el consumo de azúcares totales, azúcares libres y de UP según la clasificación NOVA, y que la misma se asociara a una tabla de composición química que refleje la composición de los alimentos comercializados en el país. Dado que no existían cuestionarios de frecuencia alimentaria de este tipo validados en población adulta, se diseñó y validó un cuestionario al que se denominó CFA-UP. La validación relativa del cuestionario se realizó comparando la ingesta de energía total y de nutrientes con la obtenida en un registro alimentario estructurado y autoadministrado, el que se consideró un método de referencia adecuado por no tener errores correlacionados con el CFA ¹⁸⁶. Con respecto a la ingesta de nutrientes, se obtuvieron niveles de concordancia entre aceptables y muy buenos entre ambos métodos; asimismo, aunque los CFA suelen sobreestimar la ingesta de energía total, la concordancia con el método de referencia a nivel grupal e individual fue muy buena y se obtuvo un valor de ingesta de energía total promedio similar al reportado en estudios previos ^{181,208}.

Mediante estimaciones realizadas a través de encuestas de gastos de hogares ²⁸, se encontró anteriormente que el consumo de UP en Argentina aumentó del 26% de la ingesta diaria de energía en el año 2005, al 29% en el año 2013. Utilizando CFA-UP, se obtuvo un consumo del 35,3 %, lo que sugiere una tendencia en alza como se observa en otros países. Por ejemplo, en Estados Unidos ²⁰⁹, la ingesta de UP aumentó del 53,5% en el año 2001, al 57% en el año 2017, mientras que en Europa ²¹⁰ el consumo de productos UP varía según cada país entre el 14 y el 44% de la ingesta diaria de energía. Con respecto al consumo de azúcares totales, se encontró un valor del 16,4 % de la ingesta de energía total, el que se encuentra por debajo del 20,6 % reportado recientemente en el Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud, ELANS ²¹¹. Esta discrepancia puede deberse a que la muestra del ELANS es representativa del país, abarcando regiones con un elevado consumo de azúcar de mesa. Asimismo, encontramos un consumo de azúcares libres que da cuenta del 9,3 % de la ingesta de energía total.

Una vez validado, CFA-UP fue utilizado para la realización de un estudio nutrigenético, de los cuales no hay antecedentes en el país, en el que se estudió el polimorfismo rs9939609 (T/A) localizado en el primer intrón del gen FTO en el contexto de los patrones alimentarios argentinos. Esta variante se seleccionó para este trabajo de tesis por ser el polimorfismo con mayor tamaño de efecto sobre el riesgo de desarrollar obesidad y, a su vez, porque su interacción con variables nutricionales parece ser dependiente de la ancestría y de los hábitos alimentarios de las poblaciones.

El primer dato relevante de esta tesis fue que la frecuencia de 27% del alelo de riesgo A para el desarrollo de obesidad es similar a la obtenida en otras poblaciones latinoamericanas y menor a la encontrada en poblaciones europeas, lo que refuerza la importancia de conocer el patrimonio genético de nuestra población para impulsar nuevas estrategias en el tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles. En cuanto a la asociación del alelo de riesgo con fenotipos asociados a obesidad, se encontró que los portadores del alelo A tuvieron un IMC y nivel de grasa visceral más elevado y que la razón de posibilidad de presentar obesidad, masa grasa alta, grasa visceral alta y masa muscular baja fue mayor en los portadores en comparación con los homocigotas TT, en concordancia con lo observado en otras poblaciones ¹¹⁶⁻¹²⁰.

La ingesta alimentaria es un fenotipo complejo condicionado por múltiples factores que interactúan entre sí como, por ejemplo, determinantes económicos, socioculturales, psicológicos y biológicos. Entre estos últimos, se ha demostrado que los polimorfismos genéticos contribuyen a la variabilidad de la ingesta alimentaria, afectando principalmente diversas vías relacionadas con el control del hambre y el apetito, con la ingesta hedónica o la percepción de los sabores ¹⁵⁶. En este sentido, el alelo A en el SNP rs9939609 del gen FTO se ha asociado previamente con un menor control de la saciedad y con una mayor ingesta energética, aunque estos resultados no se han replicado en todas las poblaciones estudiadas. En este trabajo, y en concordancia con los resultados de un metaanálisis ¹⁶¹, no se encontró una diferencia en la ingesta de energía entre genotipos. Por el contrario, se encontraron diferencias en la ingesta de macronutrientes y de grupos de alimentos.

Como se mencionó en la sección introductoria, la evidencia científica disponible es indicativa de que los portadores del alelo de riesgo A consumen más grasas totales y proteínas que los homocigotas TT. En este trabajo, se replicó el hallazgo de una mayor ingesta de grasas totales para los portadores, pero no de proteínas. Asimismo, el hallazgo

novedoso de este trabajo fue la identificación de las grasas saturadas como el macronutriente con mayor diferencia de ingesta entre genotipos, lo que permite hipotetizar que dicho nutriente podría estar motivando la ingesta de alimentos ricos en él por parte de los portadores A. Como es bien sabido, las grasas saturadas se encuentran en alimentos naturales principalmente de origen animal, en los que suelen estar acompañadas por proteínas (carnes y sus derivados, leche, yogur, quesos) y en UP, en los que se usan como ingredientes junto con carbohidratos refinados y azúcares libres. Curiosamente, al comparar la ingesta por grupos de alimentos se encontraron diferencias importantes en el consumo de alimentos fuente de grasas saturadas de ambas categorías por parte de los portadores, como “UP ricos en grasas”, “productos de panadería, pastelería y galletitas” y “leche y yogur”. Además, se observó una tendencia hacia un mayor consumo de los grupos “carnes y huevos”, “carnes procesadas” y “grasas animales” que no alcanzó la significancia estadística. Estos resultados permiten inferir entonces que, contrariamente a la hipótesis formulada, no son las proteínas las que promueven la preferencia por ciertos alimentos, sino que serían las grasas saturadas.

Adicionalmente, y contrariamente a lo esperado, se encontró por primera vez, que los portadores del alelo A consumieron menos azúcares totales en comparación con los no portadores. Asimismo, se halló un menor consumo de carbohidratos totales y de alimentos ricos en este nutriente como “granos enteros y legumbres” por parte de los portadores del alelo A.

El uso del enfoque de patrones alimentarios para evaluar el rol del polimorfismo en estudio sobre la ingesta alimentaria permitió profundizar los hallazgos obtenidos al comparar la ingesta de nutrientes y grupos de alimentos. En primer lugar, se identificaron cuatro patrones alimentarios en la población estudiada. Al evaluar la adherencia a estos patrones en función del genotipo, se encontró que los portadores presentaron una mayor adherencia al patrón principal que emergió de los datos de ingesta, al cual se denominó “Occidental”, caracterizado por la ingesta de “platos populares”, “productos de panadería”, pastelería, y galletitas”, “bebidas azucaradas”, “carnes procesadas”, “postres y dulces” y “pan, granos refinados y vegetales feculentos”. Asimismo, los resultados más interesantes surgieron al evaluar los patrones alimentarios específicos de los subgrupos portadores y no portadores. El patrón principal que emergió para el subgrupo de portadores A fue muy similar al patrón “Occidental” de la población general, el cual se correlacionó positivamente con la ingesta de grasas saturadas y azúcares libres y negativamente con

la ingesta de fibra, carbohidratos y azúcares totales. Por el contrario, el patrón principal de los homocigotas TT fue un patrón de tipo “Prudente” que presentó cargas factoriales positivas para “vegetales no feculentos”, “granos enteros y legumbres”, “frutas”, “aceites vegetales” y “carnes y huevos”, y que se correlacionó positivamente con la ingesta de fibra, carbohidratos totales, azúcares totales y proteínas. Estos resultados sugieren que los portadores poseen una preferencia por los alimentos que contienen grasas saturadas mientras que los no portadores consumen alimentos de origen vegetal.

A través del análisis de interacciones gen*dieta, se encontró que la ingesta de ciertos nutrientes y grupos de alimentos en particular, en lugar de la ingesta calórica total, moduló el efecto del alelo de riesgo A sobre la variabilidad de fenotipos asociados a obesidad. En líneas generales, se encontró que los fenotipos asociados a obesidad se encuentran modulados por factores nutricionales principalmente para los homocigotas para el alelo de riesgo A. En particular, se identificó a la ingesta de azúcares libres como uno de los principales factores que modularon el efecto del alelo de riesgo A. Los homocigotas para dicho alelo, mostraron una dependencia de todas las variables antropométricas analizadas con el consumo de azúcares libres. El consumo de mayores cantidades de azúcares libres se relacionó con un incremento del IMC, porcentaje de masa grasa, nivel de grasa visceral y con un menor porcentaje de masa muscular, efecto que no se observó para los homocigotas TT ni para los heterocigotas AT, lo que explica el hallazgo de términos de interacción estadísticamente significativos. Los homocigotas AA con una alta ingesta de azúcares libres ($\geq 46,8$ g/d o $\geq 8,2$ % de la ingesta calórica total) mostraron un IMC promedio en el rango de obesidad (30 kg/m^2). Cabe destacar que, según la evidencia científica publicada hasta el momento, la interacción entre el genotipo en FTO y la ingesta de azúcares libres no ha sido previamente reportada. Por el contrario, sí se ha encontrado que la baja ingesta de carbohidratos totales se asoció con un aumento del riesgo de obesidad para los homocigotas AA ^{167,169}. Es posible que, en este caso, los resultados obtenidos se deban a que en estos individuos la baja ingesta de carbohidratos se corresponda con una baja ingesta de carbohidratos complejos o de fibra alimentaria, por lo que se pone de manifiesto la necesidad de analizar en profundidad el tipo de macronutriente en los estudios nutrigenéticos. En este sentido, en este trabajo se encontró una interacción estadísticamente significativa para la ingesta de carbohidratos totales sobre el porcentaje de masa grasa y para el consumo de fibra sobre el nivel de grasa visceral. Los homocigotas AA aumentaron significativamente el porcentaje de masa grasa

al aumentar el consumo de carbohidratos totales, mientras que disminuyeron significativamente el nivel de grasa visceral al aumentar la ingesta de fibra.

Con relación a la ingesta de grasas, se observó que cada tipo tuvo un efecto diferencial en la determinación de las variables antropométricas. En el caso de la ingesta de ácidos grasos saturados, aunque no se hallaron interacciones o efectos simples al analizar como variable dependiente al IMC, se encontraron interacciones estadísticamente significativas para el porcentaje de masa grasa y el nivel de grasa visceral. Los homocigotas AA con una alta ingesta de ácidos grasos saturados ($\geq 32,1$ g/d), tuvieron un incremento del porcentaje de masa grasa del 41 % con relación a los homocigotas AA con baja ingesta de este nutriente y un incremento del nivel de grasa visceral del 95 %, efectos no observados para los no portadores. En concordancia con los resultados obtenidos aquí, un estudio publicado por el grupo del Dr. Ordovas en el año 2011 ¹⁷⁰ mostró que la alta ingesta de grasas saturadas se asoció con un incremento del IMC para los homocigotas AA, resultado que se replicó en poblaciones de distintas ancestrías (individuos de descendencia europea participantes del estudio GOLDN y puertorriqueños residentes en la ciudad de Boston). Asimismo, se obtuvieron resultados similares en el estudio LIPGENE, también realizado en población europea, en el que se encontró que la alta ingesta de grasas saturadas se asoció con una mayor circunferencia de cintura para los portadores del alelo A ¹⁷¹. En este estudio también se encontró que los portadores del alelo A tuvieron un mayor IMC cuando la relación entre la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados/saturados fue baja. De igual modo, este hallazgo se replicó en una población española de niños y adolescentes ²¹².

Por otra parte, para las grasas totales, los ácidos grasos monoinsaturados y los ácidos grasos poliinsaturados en el presente estudio se encontró que una mayor ingesta de los mismos se asoció con una disminución del porcentaje de masa grasa para los homocigotas AA. En el caso de los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados se observó, además, un aumento del porcentaje de masa muscular para los individuos con este genotipo. En relación a la ingesta de grasas totales, y contrariamente a lo encontrado en la presente investigación, el estudio sueco antes mencionado ¹⁶⁹ halló que los portadores del alelo A tuvieron un mayor IMC cuando la ingesta de grasas fue elevada. Sin embargo, en este caso, la ingesta fue categorizada como alta cuando el 45% de las kilocalorías totales provenían de las mismas, por lo que no puede descartarse que el

efecto observado se deba a la alta ingesta de grasas saturadas o a la baja ingesta de otros nutrientes como, por ejemplo, los carbohidratos complejos o la fibra.

Otro hallazgo relevante de este trabajo fue que cuando la ingesta de proteínas fue baja ($\leq 16,9$ % de la ingesta calórica total), los homocigotas AA tuvieron un IMC promedio mayor al de los no portadores y en el rango de obesidad. Este resultado es consistente con los resultados obtenidos en el ensayo clínico “POUNDS LOST” realizado en Boston ¹⁷⁷. En este estudio de intervención se encontró que los portadores del alelo A con una dieta alta en proteínas (25%), tuvieron un menor antojo por los alimentos y una menor puntuación de apetito, lo que podría explicar el efecto benéfico de la ingesta de proteínas sobre el IMC. A su vez, se ha demostrado que la privación de aminoácidos disminuye la expresión del gen FTO ¹²⁵ y se ha sugerido un rol de FTO como sensor de aminoácidos y activador de la vía mTORC1 ¹²⁶. En base a estos resultados, se ha especulado que los polimorfismos en FTO podrían afectar los niveles de expresión del gen en el hipotálamo, con la consecuente alteración en la detección de la disponibilidad de aminoácidos y menor activación de la vía mTORC1, lo que conduciría a una mayor ingesta de alimentos ¹²⁷.

Cuando se analizaron las interacciones gen*grupos de alimentos, se encontraron algunos resultados curiosos. Pese a que la alta ingesta de grasas saturadas se asoció con un mayor porcentaje de masa grasa y nivel de grasa visceral para los homocigotas AA, el consumo de algunos grupos de alimentos ricos en este nutriente tuvo un efecto beneficioso sobre las variables antropométricas. Por ejemplo, la ingesta de “leche y yogur”, se asoció con un menor IMC y nivel de grasa visceral para los homocigotas AA, y en el caso del grupo “carne y huevos” su ingesta se asoció inversamente con el porcentaje de masa grasa y el nivel de grasa visceral. Por el contrario, la ingesta del grupo “platos populares” se asoció con un aumento del porcentaje de masa grasa y nivel de grasa visceral para los homocigotas AA, mientras que el consumo de “productos de panadería, pastelería y galletitas” se asoció con un aumento del nivel de grasa visceral. Adicionalmente, la ingesta de este último grupo de alimentos y de “UP ricos en azúcares” mostró una tendencia hacia un aumento del porcentaje de masa grasa para los heterocigotas AA que estuvo al borde de la significancia estadística. Parecería ser entonces que, los alimentos que contienen grasas saturadas, pero además son fuente de proteínas, no ejercerían efectos deletéreos sobre las variables antropométricas; mientras que, aquellos que contienen grasas saturadas pero que además contienen carbohidratos refinados y azúcares libres sí afectarían de manera negativa la composición corporal.

Por otra parte, el hallazgo de interacciones estadísticamente significativas para la ingesta de azúcares libres fue consistente con los grupos de alimentos que se asociaron a un efecto deletéreo sobre la composición corporal para los portadores del alelo de riesgo. La ingesta de “bebidas e infusiones azucaradas” se asoció con un mayor IMC, porcentaje de masa grasa, y nivel de grasa visceral y un menor porcentaje de masa muscular para los homocigotas AA, replicando dichos hallazgos al obtenido en un estudio realizado previamente ¹⁷². Es de destacar que, el consumo de “frutas”, alimentos ricos en azúcares totales, se asoció con una mejor composición corporal para los tres genotipos.

Los resultados obtenidos en relación con el consumo del grupo “pan, granos refinados y vegetales feculentos”, pone de manifiesto la importancia de analizar la composición corporal en estudios nutrigenéticos. En este caso particular, el IMC y el porcentaje de masa muscular mostraron una dependencia negativa con la ingesta de este grupo para los portadores del alelo de riesgo, mientras que el porcentaje de masa grasa y el nivel de grasa visceral mostraron una dependencia positiva. De este modo, si solo se analizara el IMC se podría inferir que la ingesta de “pan, granos refinados y vegetales feculentos” sería beneficiosa para los portadores, pero al analizar las demás variables se concluye que su consumo se asocia con una peor composición corporal.

En relación directa con el hallazgo del efecto que genera el consumo de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados sobre la composición corporal en los homocigotas AA, a partir del análisis realizado para grupos de alimentos se obtuvo que en dichos individuos al aumentar la ingesta de “aceites vegetales”, fuente de grasas insaturadas, disminuye significativamente el porcentaje de masa grasa.

En cuanto a la interacción entre el polimorfismo y la adherencia a patrones alimentarios, los resultados obtenidos son complejos de interpretar. Por un lado, se obtuvo que la adherencia al patrón “Occidental” se asoció con un mayor nivel de grasa visceral, tanto para no portadores como para los homocigotas para la variante de riesgo, aunque para los homocigotas AA, la pendiente resultó ser más positiva. Adicionalmente, y de forma contraria a lo esperado, los homocigotas AA tuvieron un mayor nivel de grasa visceral cuanto mayor fue la adherencia al patrón “Snack-prudente”, efecto que podría ser atribuido a la presencia en este patrón de cargas factoriales positivas del grupo “carnes procesadas”, incluido en los UP ricos en grasas, para el cual se halló una tendencia a un aumento del nivel de grasa visceral ante un incremento en la ingesta de dicho grupo de alimentos, la cual se encontró al borde de la significancia estadística. Por último, y también

contrariamente a lo esperado, se encontró que los homocigotas AA disminuyeron el IMC a medida que aumentó la adherencia al patrón “Almidón-azúcar”, lo cual podría asociarse a la presencia en éste de cargas factoriales positivas de los grupos “leche y yogur” y “grasas animales”, para los cuales el IMC presentó pendientes negativas estadísticamente significativas o al borde de ésta cuando se realizó el análisis de interacción gen*grupos de alimentos.

Por lo tanto, los resultados del análisis de la interacción gen*adherencia a patrones alimentarios fueron en su mayoría contrarios a lo esperado, lo cual podría deberse a la existencia de características específicas propias de la construcción de cada uno de los patrones y del cálculo de las puntuaciones de adherencia a los mismos, lo cual no sucede en el caso del análisis de interacciones gen*nutriente o gen*grupo de alimentos, en donde la variable alimentaria se analiza como la ingesta de un solo nutriente o grupo de alimentos en gramos, miligramos o mililitros por día o como porcentaje de las kilocalorías totales diarias. En este sentido, cada uno de los patrones alimentarios contempla la presencia de diversos grupos de alimentos tanto recomendados como no recomendados por las GAPA para su consumo habitual, entrando en juego en el análisis de interacción no solo la magnitud de la carga factorial positiva o negativa de los mismos, la cual se utiliza para el cálculo de la puntuación de adherencia a cada patrón, sino también el efecto que cada uno de los grupos de alimentos que los constituyen posee sobre los fenotipos asociados a obesidad estudiados.

El exhaustivo análisis de las interacciones gen*dieta, sugiere que las variables fenotípicas asociadas a obesidad son fuertemente dependientes de las variables nutricionales principalmente para los homocigotas AA. Para estos individuos, se identificó a los azúcares libres como los principales moduladores, así como también las grasas saturadas y la baja ingesta de proteínas. Sin embargo, parecería que los alimentos ricos en grasas saturadas tendrían diferentes efectos sobre la composición corporal de dichos individuos de acuerdo con su grado de procesamiento. En este sentido, alimentos con un bajo grado de procesamiento, ricos en grasas saturadas y proteínas, como carnes frescas y huevos, y leche y yogur, beneficiarían a los homocigotas AA; mientras que, UP, ricos en grasas saturadas y azúcares libres, como productos de panadería, pastelería y galletitas, se han asociado con un efecto deletéreo sobre los parámetros de composición corporal. Por lo tanto, teniendo en cuenta que los resultados además sugieren que los homocigotas AA podrían ser poco adherentes a una alimentación basada en el consumo de alimentos de

origen vegetal, debido a su preferencia por las grasas saturadas, sería apropiado sugerir a los homocigotas AA que, entre los alimentos ricos en este macronutriente, opten por el consumo de alimentos naturales y de bajo grado de procesamiento y se evite el consumo habitual de UP. Asimismo, del análisis surge el desafío que implica aplicar el modelo de nutrición personalizada basada la genética para los individuos TT, ya que sus variables antropométricas parecen ser poco dependientes de la dieta. Para estos individuos se encontró un efecto benéfico del consumo de frutas y de granos enteros y legumbres y un efecto deletéreo del consumo de bebidas azucaradas sobre los parámetros de composición corporal. Por lo tanto, considerando que los resultados sugieren que los individuos con este genotipo podrían ser más adherentes a una alimentación basada en el consumo de alimentos de origen vegetal, debido a su preferencia por los carbohidratos y los azúcares totales, una posible recomendación podría orientarse en optar por una alimentación basada en plantas. Estas hipótesis, deberían ser corroboradas mediante estudios de intervención.

El trabajo realizado en el marco de la presente tesis doctoral contiene diversas fortalezas y limitaciones, las cuales deben describirse. Una de las fortalezas radica en que CFA-UP fue diseñado y validado para recopilar datos de consumo de UP y que la composición de los mismos se extrajo de los rótulos nutricionales de los productos comercializados en el país; además, dicho cuestionario se basa en el sistema NOVA de clasificación de alimentos, el más ampliamente utilizado a nivel internacional ²¹³ y utiliza el porcentaje de la ingesta de energía total diaria como indicador de consumo. Este indicador ha sido propuesto por la Red Internacional de Investigación, Vigilancia y Apoyo a la Acción en materia de Alimentos y Obesidad, INFORMAS, como un indicador que se puede utilizar a nivel mundial para monitorear los cambios en la calidad de la dieta de la población en función del tiempo y entre países ²¹⁴. Adicionalmente, otra de las ventajas es que la utilización de CFA-UP como herramienta para evaluar la ingesta alimentaria en el estudio nutrigenético realizado, permitió la inclusión no solo del consumo de nutrientes, sino también de la ingesta de grupos de alimentos, como variables de ingesta alimentaria. Entre estas variables, algunas como la ingesta de azúcares totales y libres y el consumo de UP se han asociado con el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles y, sin embargo, no siempre se incluyen como resultado de la evaluación de la ingesta alimentaria. La utilización de CFA-UP también permitió el empleo del enfoque de patrones alimentarios en el presente estudio, lo cual permitió que se genere una

caracterización más profunda de la dieta de nuestra población y que pueda calcularse la puntuación de adherencia a cada uno de los patrones alimentarios principales de la población estudiada como variable de ingesta alimentaria. A su vez, otra de las fortalezas del presente trabajo es la inclusión de diversos parámetros de composición corporal para la evaluación antropométrica de los participantes, lo cual permite el análisis de interacciones gen*dieta no solo sobre el IMC, parámetro antropométrico más ampliamente estudiado en asociación con obesidad, sino también sobre el porcentaje de masa grasa y muscular y el nivel de grasa visceral, de los cuales se conoce que su modificación repercute sobre el IMC y el estado nutricional. Por lo tanto, esta investigación, de acuerdo con lo detallado previamente, incluye un exhaustivo análisis de interacciones gen*dieta, que contempla el estudio del efecto de cada uno de los nutrientes, grupos de alimentos y patrones alimentarios no solo sobre el IMC sino también sobre diversos tejidos corporales en función del genotipo.

Sin embargo, como se nombró anteriormente, este trabajo también presenta ciertas limitaciones. Por un lado, en cuanto a CFA-UP, la principal limitación es que su tiempo de ejecución es de aproximadamente media hora debido a su extensión y al uso de la guía visual de porciones y pesos de alimentos como material de soporte, lo que en ocasiones puede provocar agotamiento por parte de los entrevistados. Por otro lado, en relación con el estudio nutrigenético realizado, la principal limitación radica en que la muestra poblacional se limita a la ciudad de La Plata y alrededores, por lo que consecuentemente, los hallazgos no pueden ser extrapolados al resto del país. Adicionalmente, teniendo en cuenta que el estudio realizado es de tipo observacional, que otros factores de confusión, además de los incluidos en el análisis como edad, sexo, nivel de actividad física, IMC e ingesta energética total diaria podrían estar influenciando la variabilidad de la ingesta alimentaria y las interacciones gen*dieta encontradas, y que no se incluyó la realización de estudios de expresión génica, no es posible establecer causalidad a partir de la presente investigación. Para contribuir en la carga probatoria de las interacciones gen*dieta halladas, se considera necesario que se realicen a futuro más estudios observacionales con similares características que incluyan, por ejemplo, el consumo de azúcares como variable de ingesta para la réplica del hallazgo obtenido en este estudio, y ensayos clínicos. Asimismo, considerando que en el presente estudio se analizaron interacciones gen*dieta sobre la composición corporal en función de un único polimorfismo, se considera de gran importancia la realización a futuro de estudios de

interacción en el país que incluyan otras variantes genéticas asociadas al desarrollo de obesidad, que permitan analizar la forma en que la dieta modula los efectos que ejercen las mismas, idealmente en conjunto y utilizando un enfoque ómico, sobre las variables antropométricas.

6. CONCLUSIONES

Los datos obtenidos a partir del estudio de validación relativa del cuestionario de frecuencia alimentaria permiten concluir que CFA-UP constituye una herramienta adecuada para la clasificación de individuos de acuerdo con su ingesta de energía, nutrientes y alimentos, incluyendo a los azúcares totales, azúcares libres y UP.

A su vez, los resultados derivados del estudio del rol del polimorfismo rs9939609 en el gen FTO sobre la ingesta alimentaria sugieren que dicho polimorfismo contribuye a la variabilidad de la ingesta alimentaria, ya que promueve la ingesta de ácidos grasos saturados y consecuentemente, el consumo de alimentos ricos en este macronutriente. Las diferencias halladas en los patrones alimentarios entre genotipos sugieren que los portadores del alelo A podrían tener una menor adherencia a las recomendaciones nutricionales de las GAPA, las cuales promueven el consumo de frutas, vegetales no feculentos, granos enteros y legumbres. Estos hallazgos resultan relevantes, ya que permitirían dar lugar a una mayor adaptación de las dietas de acuerdo con las preferencias y hábitos alimentarios de los individuos y así mejorar la adherencia a las intervenciones nutricionales a largo plazo.

Por último, los datos resultantes del estudio de interacciones gen*dieta sobre fenotipos asociados a obesidad sugieren que la ingesta de determinados nutrientes y grupos de alimentos intervienen en la modificación de los parámetros de composición corporal en función del genotipo en FTO. En este sentido, los homocigotas AA se beneficiarían con una mayor ingesta de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, fibra alimentaria y proteínas, y de alimentos ricos en dichos nutrientes como “leche y yogur”, “carnes y huevos”, “aceites vegetales” y “frutas”; mientras que, un mayor consumo de carbohidratos refinados, azúcares libres y ácidos grasos saturados, y de alimentos ricos en dichas macromoléculas como “platos populares”, “productos de panadería, pastelería y galletitas”, “pan, granos refinados y vegetales feculentos” y “bebidas e infusiones azucaradas” tendrían un impacto negativo sobre su composición corporal. Estos hallazgos podrían ser de gran relevancia desde el punto de vista de la salud pública, ya que permitirían contribuir en la generación de estrategias nutricionales focalizadas en la prevención de la obesidad, considerando que la frecuencia del alelo de riesgo A del SNP rs9939609 en el gen FTO es elevada en la población estudiada, como así también en

otras poblaciones del mundo. Asimismo, los datos derivados de la presente investigación posibilitarían la generación de recomendaciones nutricionales con un mayor grado de personalización a nivel individual y en grupos poblacionales pequeños con características similares, orientadas al tratamiento de la obesidad, sin dejar de lado la importancia de realizar en conjunto con el análisis genético una evaluación integral de los individuos para promover resultados exitosos en las intervenciones.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Datos y cifras. Published 2021. Accessed November 4, 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. National Institutes of Health. *Managing Overweight and Obesity in Adults: Systematic Evidence Review From the Obesity Expert Panel.*; 2013. <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/obesity-evidence-review.pdf>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Body mass index: considerations for practitioners. Published 2011. Accessed November 4, 2022. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/25368>
4. Boutari C, Mantzoros C. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022;133(155217):1-7. doi:10.1016/j.metabol.2022.155217
5. Ministerio de Salud de la Nación. *Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Argentina 2005*. 1a ed.; 2005. http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001593cnt-2005_encuesta-factores-riesgo.pdf
6. Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. *4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo*. 1a ed. (Todesca J, ed.); 2019.
7. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. *Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. ENNyS 2*. 1a ed.; 2019. http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001602cnt-2019-10_encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud.pdf
8. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five-level model: A new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(1):19-28. doi:10.1093/ajcn/56.1.19
9. Więch P, Chmiel Z, Bazaliński D, Sobolewski M, Sałacińska I. Body Composition and

- Selected Nutritional Indicators in Healthy Adults—A Cross-Sectional Study. *Glob Adv Heal Med*. 2021;10. doi:10.1177/21649561211021794
10. Mazzoccoli G. Body composition: Where and when. *Eur J Radiol*. 2016;85(8):1456-1460. doi:10.1016/j.ejrad.2015.10.020
 11. Guillet C. Skeletal muscle in obesity and chronic overfeeding. In: *Nutrition and Skeletal Muscle*. ; 2019:107-115. doi:10.1016/B978-0-12-810422-4.00008-7
 12. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: An update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404. doi:10.1152/physrev.00033.2011
 13. Holmes CJ, Racette SB. The utility of body composition assessment in nutrition and clinical practice: an overview of current methodology. *Nutrients*. 2021;13(8):2493. doi:10.3390/nu13082493
 14. Kuriyan R. Body composition techniques. *Indian J Med Res*. 2018;148(5):648-665. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1777_18
 15. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors*. 2014;14(6):10895-10928. doi:10.3390/s140610895
 16. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226-1243. doi:10.1016/j.clnu.2004.06.004
 17. Yoon HE, Choi SS, Kim Y, Shin SJ. The clinical usefulness of measurement of visceral fat area using multi-frequency bioimpedance: The association with cardiac and renal function in general population with relatively normal renal function. *Int J Med Sci*. 2017;14(13):1375-1381. doi:10.7150/ijms.21393
 18. Demura S, Sato S, Kitabayashi T. Percentage of total body fat as estimated by three automatic bioelectrical impedance analyzers. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 2004;23(3):93–99. doi:10.2114/jpa.23.93
 19. Bosy-Westphal A, Schautz B, Later W, Kehayias JJ, Gallagher D, Müller MJ. What makes a BIA equation unique? Validity of eight-electrode multifrequency BIA to estimate body composition in a healthy adult population. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67:S14–S21. doi:10.1038/ejcn.2012.160

20. Bosy-Westphal A, Later W, Hitze B, et al. Accuracy of bioelectrical impedance consumer devices for measurement of body composition in comparison to whole body magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry. *Obes Facts*. 2008;1(6):319-324. doi:10.1159/000176061
21. Buckinx F, Landi F, Cesari M, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):269–278. doi:10.1002/jcsm.12268
22. Oshima Y, Shiga T, Namba H, Kuno S. Estimation of whole-body skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis in the standing position. *Obes Res Clin Pract*. 2010;4(1):e1-e7. doi:10.1016/j.orcp.2009.06.001
23. National Human Genome Research Institute. Gene. Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms. Published 2022. Accessed November 7, 2022. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Gene>
24. National Human Genome Research Institute. Genomic Variation. Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms. Published 2022. Accessed November 7, 2022. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genomic-Variation>
25. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2). doi:10.1038/s41576-021-00414-z
26. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):223-236. doi:10.1016/S2213-8587(17)30200-0
27. Schulze MB, Martínez-González MA, Fung TT, Lichtenstein AH, Forouhi NG. Food based dietary patterns and chronic disease prevention. *BMJ*. 2018;361:k2396. doi:10.1136/bmj.k2396
28. Zapata M, Rovirosa A, Carmuega E. *La Mesa Argentina En Las Últimas Dos Décadas : Cambios En El Patrón de Consumo de Alimentos y Nutrientes 1996-2013*. 1a ed. (CESNI, ed.); 2016. <http://www.cesni.org.ar/archivos/biblioteca/LA-MESA-ARGENTINA-EN-LAS-ULTIMAS-DOS-DECADAS.pdf>
29. Monteiro CA, Cannon G, Levy R, et al. NOVA. The star shines bright. *World Nutr*. 2016;7(1-2):27-37.

30. Miller V, Webb P, Cudhea F, et al. Global dietary quality in 185 countries from 1990 to 2018 show wide differences by nation, age, education, and urbanicity. *Nat Food*. 2022;3:694-702. doi:10.1038/s43016-022-00594-9
31. Murakami K, Shinozaki N, Fujiwara A, et al. A Systematic Review of Principal Component Analysis-Derived Dietary Patterns in Japanese Adults: Are Major Dietary Patterns Reproducible Within a Country? *Adv Nutr*. 2019;10(2):237-249. doi:10.1093/advances/nmy079
32. da Costa GG, da Conceição Nepomuceno G, da Silva Pereira A, Simões BFT. Worldwide dietary patterns and their association with socioeconomic data: an ecological exploratory study. *Global Health*. 2022;18(31):1-12. doi:10.1186/s12992-022-00820-w
33. Naska A, Fouskakis D, Oikonomou E, et al. Dietary patterns and their socio-demographic determinants in 10 European countries: Data from the DAFNE databank. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(2):181-190. doi:10.1038/sj.ejcn.1602284
34. Mu M, Xu LF, Hu D, Wu J, Bai MJ. Dietary patterns and overweight/obesity: A review article. *Iran J Public Health*. 2017;46(7):869-876. doi:28845396
35. Elorriaga N, Defagó D, Gutierrez L, Desimone H, Poggio R, Irazola V. Dietary patterns in an adult population from Argentina. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(suppl 1):1461. doi:10.1159/000354245
36. Mendez I, Fasano MV, Guajardo V, Zonis L, Kovalskys I. Dietary Patterns in the Argentinian Population and Their Association With Sociodemographic Characteristics: Results From the ELANS Study (2014–2015). *Front Nutr*. 2022;9:1-10. doi:10.3389/fnut.2022.778390
37. Popkin BM. Nutritional patterns and transitions. *Popul Dev Rev*. 1993;19(1):138-157. doi:10.2307/2938388
38. Tumas N, Junyent CR, Aballay LR, Scruzzi GF, Pou SA. Nutrition transition profiles and obesity burden in Argentina. *Public Health Nutr*. 2019;22(12):2237-2247. doi:10.1017/S1368980019000429
39. Elizabeth L, Machado P, Zinöcker M, Baker P, Lawrence M. Ultra-processed foods and health outcomes: A narrative review. *Nutrients*. 2020;12(7).

doi:10.3390/nu12071955

40. Lane MM, Davis JA, Beattie S, et al. Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obes Rev.* 2021;22(3). doi:10.1111/obr.13146
41. López LB, Suárez MM. Definición de conceptos relacionados con la nutrición. In: *Fundamentos de Nutrición Normal*. 3rd ed. El Ateneo; 2021:31-47.
42. Pan American Health Organization. Pan American Health Organization Nutrient Profile Model. Published 2016. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/18622>
43. Pou SA, Tumas N, Aballay LR. Nutrition Transition and Obesity Trends in Argentina Within the Latin American Context. In: Faintuch J, Faintuch S, eds. *Obesity and Diabetes*. Springer, Cham; 2020:9-19. doi:10.1007/978-3-030-53370-0_2
44. Aballay LR, Osella AR, De La Quintana AG, Diaz M del P. Nutritional profile and obesity: results from a random-sample population-based study in Córdoba, Argentina. *Eur J Nutr.* 2016;55(2):675-685. doi:10.1007/s00394-015-0887-0
45. Pou SA, del Pilar Díaz M, De La Quintana AG, Forte CA, Aballay LR. Identification of dietary patterns in urban population of argentina: Study on diet-obesity relation in population-based prevalence study. *Nutr Res Pract.* 2016;10(6):616-622. doi:10.4162/nrp.2016.10.6.616
46. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci.* 2016;130(12):943-986. doi:10.1042/CS20160136
47. Berthoud HR, Münzberg H, Morrison CD. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology.* 2017;152(7):1728–1738. doi:10.1053/j.gastro.2016.12.050
48. Van Der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: Pathways to obesity. *Cell.* 2015;161(1):119-132. doi:10.1016/j.cell.2015.03.008
49. Palma JA, Iriarte J. Regulación del apetito: bases neuroendocrinas e implicaciones clínicas. *Med Clin (Barc).* 2012;139(2):70-75. doi:10.1016/j.medcli.2011.11.024
50. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet.* 2010;375(9727):1737-

1748. doi:10.1016/S0140-6736(10)60171-7

51. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(1):69-84. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.011
52. Ministerio de Salud de la Nación. *Guía de Práctica Clínica Nacional Sobre Diagnóstico y Tratamiento de La Obesidad En Adultos*. 1a ed.; 2014.
http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000971cnt-2017-06_guia-practica-clinica_obesidad.pdf
53. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, Horvath K, Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care—A systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obes Rev*. 2019;20(9):1218–1230.
doi:10.1111/obr.12889
54. Gómez Candela C, Palma Milla S, Miján-de-la-Torre A, et al. Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: bulimia nerviosa, trastorno por atracón y otros. *Nutr Hosp*. 2018;35(1):49-97.
doi:10.20960/nh.1562
55. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts*. 2008;1(2):106-116. doi:10.1159/000126822
56. Seagle HM, Strain GW, Makris A, Reeves RS. Position of the American Dietetic Association: weight management. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(2):330-346.
doi:10.1016/j.jada.2008.11.041
57. Schoeller D. The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response. *Med Sci Sport Exerc*. 2008;40(3):590.
doi:10.1249/mss.0b013e318164f33c
58. National Institutes of Health. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. 2000:1-94.
https://www.move.va.gov/MOVE/docs/Resources/NIH_Obesity_Guidelines_Practical_Guide.pdf
59. Ludwig DS, Ebbeling CB. The carbohydrate-insulin model of obesity: Beyond “calories in, calories out.” *JAMA Intern Med*. 2018;178(8):1098-1103.
doi:10.1001/jamainternmed.2018.2933

60. Hall KD, Guo J, Courville AB, et al. A plant-based, low-fat diet decreases ad libitum energy intake compared to an animal-based, ketogenic diet: An inpatient randomized controlled trial. *Nutr Prepr*. 2020. doi:10.31232/osf.io/rdjfb
61. Hu T, Mills KT, Yao L, et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol*. 2012;176(SUPPL. 7). doi:10.1093/aje/kws264
62. Naude CE, Schoonees A, Senekal M, Young T, Garner P, Volmink J. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7). doi:10.1371/journal.pone.0100652
63. Moon J, Koh G. Clinical evidence and mechanisms of high-protein diet-induced weight loss. *J Obes Metab Syndr*. 2021;29(3):166-173. doi:10.7570/jomes20028
64. Leidy HJ, Clifton PM, Astrup A, et al. The role of protein in weight loss and maintenance. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(6):1320S-1329S. doi:10.3945/ajcn.114.084038
65. van Baak MA, Mariman ECM. Dietary strategies for weight loss maintenance. *Nutrients*. 2019;11(8):1916. doi:10.3390/nu11081916
66. Naghshi S, Sadeghi O, Willett WC, Esmailzadeh A. Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2020;22(370):m2412. doi:10.1136/bmj.m2412
67. Yancy WS, Coffman CJ, Geiselman PJ, et al. Considering patient diet preference to optimize weight loss: Design considerations of a randomized trial investigating the impact of choice. *Contemp Clin Trials*. 2013;35(1):106-116. doi:10.1016/j.cct.2013.03.002
68. Gibson AA, Sainsbury A. Strategies to improve adherence to dietaryweight loss interventions in research and real-world settings. *Behav Sci (Basel)*. 2017;7(3). doi:10.3390/bs7030044
69. Katz M, Cappelletti A, Papalia L V., et al. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Actual en Nutr*. 2019;20(2):51-62.

70. Murray RS, Sánchez MA, Casávola C, López Schimpf P, Cascú AL, D'Onofrio FA. Revisión de los fármacos más usados en obesidad a nivel mundial. *Actual en Nutr.* 2019;20(4):118-131.
71. José Morales M, Jesús Díaz-Fernández M, Caixàs A, et al. Tratamiento quirúrgico de la obesidad: recomendaciones prácticas basadas en la evidencia. *Endocrinol y Nutr.* 2008;55(S3):1-24. doi:10.1016/s1575-0922(08)76398-8
72. Bush CL, Blumberg JB, El-Sohemy A, et al. Toward the Definition of Personalized Nutrition: A Proposal by The American Nutrition Association. *J Am Coll Nutr.* 2020;39(1):5-15. doi:10.1080/07315724.2019.1685332
73. Kirk D, Catal C, Tekinerdogan B. Precision nutrition: A systematic literature review. *Comput Biol Med.* 2021;133:1-27. doi:10.1016/j.combiomed.2021.104365
74. Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell.* 2015;163(5):1079-1094. doi:10.1016/j.cell.2015.11.001
75. Roa-Díaz Z, Teuscher J, Gamba M, et al. Gene-diet interactions and cardiovascular diseases: A systematic review of observational and clinical trials. *Res Sq.* 2022. doi:https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1361257/v1
76. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: Lessons from large-scale biology. *Science (80-).* 2003;300(5617):286-290. doi:10.1126/science.1084564
77. National Human Genome Research Institute. The Cost of Sequencing a Human Genome. Fact Sheets about Genomics. Published 2021. Accessed November 7, 2022. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost>
78. National Human Genome Research Institute. Genome. Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms. Published 2022. Accessed November 7, 2022. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome>
79. National Cancer Institute. Histone. Dictionary of Cancer Terms. Published 2015. Accessed November 7, 2022. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/histone>
80. National Human Genome Research Institute. Allele. Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms. Published 2022. Accessed November 14, 2022.

<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Allele>

81. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. El código genético y la transcripción. In: Romo MM, ed. *Conceptos de Genética*. 8th ed. Pearson Educación, S.A; 2006:351-383.
82. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. Traducción y proteínas. In: Romo MM, ed. *Conceptos de Genética*. 8th ed. Pearson Educación, S.A; 2006:383-415.
83. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. Regulación de la expresión génica en eucariotas. In: Romo MM, ed. *Conceptos de Genética*. 8th ed. Pearson Educación, S.A; 2006:473-501.
84. Checa Rojas A. Gen: la unidad de almacenamiento biológica. Conogasi. Genómica. Published 2017. Accessed November 14, 2022. <https://conogasi.org/articulos/gen-la-unidad-de-almacenamiento-biologica/>
85. Keats BJB, Sherman SL. Population Genetics. In: Rimoin D, Pyeritz R, Korf B, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 6th ed. Academic Press; 2013:1-12.
86. Genera. FTO, o gene do risco à obesidade. Blog Genera. Nutrigenética. Accessed November 14, 2022. <https://www.genera.com.br/blog/gene-obesidade/>
87. Ramírez-Bello J, Jiménez-Morales M. Implicaciones funcionales de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes codificantes de proteínas y no codificantes en enfermedades multifactoriales. *Gac Med Mex*. 2017;153(2):238-250.
88. Fenech M, El-Sohemy A, Cahill L, et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: Viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011;4(2):69-89. doi:10.1159/000327772
89. Ordovas JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC. Personalised nutrition and health. *BMJ*. 2018;361. doi:10.1136/bmj.k2173
90. Corella D, Carrasco P, Sorlí J V., et al. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: A randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3803-3811. doi:10.2337/dc13-0955

91. Corella D, Sorlí J V., Estruch R, et al. MicroRNA-410 regulated lipoprotein lipase variant rs13702 is associated with stroke incidence and modulated by diet in the randomized controlled PREDIMED trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(2):719-731. doi:10.3945/ajcn.113.076992
92. Ordovas JM, Corella D. Nutritional Genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004;5:71-118. doi:10.1146/annurev.genom.5.061903.180008
93. Corella D, Peloso G, Arnett DK, et al. APOA2, dietary fat, and body mass index: Replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med.* 2009;169(20):1897-1906. doi:10.1001/archinternmed.2009.343
94. Garbieri TF, Brozoski DT, Dionísio TJ, Santos CF, Neves LT das. Human DNA extraction from whole saliva that was fresh or stored for 3, 6 or 12 months using five different protocols. *J Appl Oral Sci.* 2017;25(2):147-158. doi:10.1590/1678-77572016-0046
95. Lugo Gil DC. Desarrollo de Métodos de Extracción de ADN en Saliva, Frotis Bucal y Sangre Fijada en Papel Filtro Utilizando Detergente Comercial. *Repos Inst UNISON.* 2018. <https://1library.co/document/zlgw1oly-desarrollo-metodos-extraccion-saliva-frotis-utilizando-detergente-comercial.html>
96. Corella D, Ordovas JM. Conceptos básicos en biología molecular relacionados con la genética y la epigenética. *Rev Española Cardiol.* 2017;70(9):744-753. doi:10.1016/j.recesp.2017.02.034
97. Shen GQ, Abdullah KG, Wang QK. The TaqMan method for SNP genotyping. In: Komars A, ed. *Single Nucleotide Polymorphisms. Methods in Molecular Biology.* Vol 578. Humana Press, Totowa, NJ; 2009:293-306. doi:10.1007/978-1-60327-411-1_19
98. ThermoFisher Scientific. TaqMan® SNP Genotyping Assays. User Guide. 2017:1-72. https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/MAN0009593_TaqManSNP_UG.pdf
99. Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA. A genetic risk tool for obesity predisposition assessment and personalized nutrition implementation based on macronutrient intake. *Genes Nutr.* 2015;10(1):1-10. doi:10.1007/s12263-014-0445-z
100. Tucker KL, Smith CE, Lai CQ, Ordovas JM. Quantifying Diet for Nutrigenomic

- Studies. *Annu Rev Nutr.* 2013;33(1):349-371. doi:10.1146/annurev-nutr-072610-145203
101. Thompson FE, Byers T. Dietary assessment resource manual. *J Nutr.* 1994;124(11 Suppl):2245S-2317S. doi:10.1093/jn/124.suppl_11.2245s
 102. López LB, Elorriaga N, Ferrari MA. ¿Qué hemos venido utilizando para la evaluación de la alimentación? Desde las hojas de balance, al consumo individual. In: Carmuega E, Uauy R, eds. *Metodologías Empleadas En Evaluación Alimentaria. Una Visión Iberoamericana.* 1a ed. ; 2015:17-38.
 103. Ordovas JM, Corella D. Genes, diet and plasma lipids: the evidence from observational studies. *World Rev Nutr Diet.* 2004;93:41-76. doi:10.1159/000081251
 104. Caesar de Andrade S, de CastoMichelle A, dos Santos Vieira DA, Lobo Marchioni DM. Patrones alimentarios y diferentes consecuencias sobre la salud. In: Uauy, R., Carmuega E, ed. *Metodologías Empleadas En Evaluación Alimentaria. Una Visión Iberoamericana.* 1a ed. ; 2015:157-186.
 105. Brito G, Oliveri B, López L. Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos para estimar la ingesta en mayores de 65 años. *DIAETA.* 2012;30(141):57.
 106. Elorriaga N, Irazola VE, Defagó MD, et al. Validation of a self-Administered FFQ in adults in Argentina, Chile and Uruguay. *Public Health Nutr.* 2015;18(1):59-67. doi:10.1017/S1368980013003431
 107. Perovic NR, Defago MD, Aguinaldo A, Joeke S, Actis AB. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess lipid and phytochemical intake. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2015;72(2):69-77. doi:10.31053/1853.0605.v72.n2.10113
 108. Dehghan M, del Cerro S, Zhang X, et al. Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire for argentinean adults. *PLoS One.* 2012;7(5). doi:10.1371/journal.pone.0037958
 109. Zapata ME, Buffarini R, Lingiardi N, Gonçalves-Soares AL. Reproducibility and relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an adult population of Rosario, Argentina. *Rev Esp Nutr Humana y Diet.* 2015;19(4):221-230.

doi:10.14306/renhyd.19.4.177

110. Navarro A, Osella AR, Guerra V, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR. Reproducibility and validity of a Food-Frequency questionnaire in assessing dietary intakes and food habits in epidemiological cancer studies in Argentina. *J Exp Clin Cancer Res*. 2001;20(3):365-370.
111. Corella D, Coltell O, Mattingley G, Sorlí J V., Ordovas JM. Utilizing nutritional genomics to tailor diets for the prevention of cardiovascular disease: a guide for upcoming studies and implementations. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(5):495-513. doi:10.1080/14737159.2017.1311208
112. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42(11):937-948. doi:10.1038/ng.686
113. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet*. 2007;3(7):1200-1210. doi:10.1371/journal.pgen.0030115
114. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science (80-)*. 2007;316(5826):889-894. doi:10.1126/science.1141634
115. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74. doi:10.1038/nature15393
116. Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: A meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med*. 2011;8(11). doi:10.1371/journal.pmed.1001116
117. Ali AHA, Shkurat TP, Abbas AH. Association analysis of FTO gene polymorphisms rs9939609 and obesity risk among the adults: A systematic review and meta-analysis. *Meta Gene*. 2021;27. doi:10.1016/j.mgene.2020.100832
118. Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O. Beyond the fourth wave of genome-wide obesity association studies. *Nutr Diabetes*. 2012;2(JULY). doi:10.1038/nutd.2012.9
119. Gholamalizadeh M, Mirzaei Dahka S, Vahid F, et al. Does the rs9939609 FTO gene polymorphism affect fat percentage? A meta-analysis. *Arch Physiol Biochem*.

2022;128(6):1421-1425. doi:10.1080/13813455.2020.1773861

120. Salim S, Kartawidjajaputra F, Suwanto A. Association of FTO rs9939609 and CD36 rs1761667 with visceral obesity. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2020;66(Suppl):329-335. doi:10.3177/jnsv.66.S329
121. Jia G, Fu Y, Zhao X, et al. N6-Methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol*. 2011;7(12):885-887. doi:10.1038/nchembio.687
122. Zhao X, Yang Y, Sun BF, et al. FTO-dependent demethylation of N6-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis. *Cell Res*. 2014;24(12):1403-1419. doi:10.1038/cr.2014.151
123. Zhang M, Zhang Y, Ma J, et al. The demethylase activity of FTO (Fat mass and obesity associated protein) is required for preadipocyte differentiation. *PLoS One*. 2015;10(7). doi:10.1371/journal.pone.0133788
124. Mizuno TM. Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene and Hepatic Glucose and Lipid Metabolism. *Nutrients*. 2018;10(11). doi:10.3390/nu10111600
125. Cheung MK, Gulati P, O'Rahilly S, Yeo GSH. FTO expression is regulated by availability of essential aminoacids. *Int J Obes*. 2013;37(5):744-747. doi:10.1038/ijo.2012.77
126. Gulati P, Cheung MK, Antrobus R, et al. Role for the obesity-related FTO gene in the cellular sensing of aminoacids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(7):2557-2562. doi:10.1073/pnas.1222796110
127. Gulati P, Yeo GSH. The biology of FTO: From nucleic acid demethylase to amino acid sensor. *Diabetologia*. 2013;56(10):2113-2121. doi:10.1007/s00125-013-2999-5
128. Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CNA. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med*. 2008;359(24):2558-2566. doi:10.1056/NEJMoa0803839
129. Wardle J, Carnell S, Haworth CMA, Farooqi IS, O'Rahilly S, Plomin R. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3640-3643. doi:10.1210/jc.2008-0472

130. Laber S, Forcisi S, Bentley L, et al. Linking the FTO obesity rs1421085 variant circuitry to cellular, metabolic, and organismal phenotypes in vivo. *Sci Adv*. 2021;7(30):1-22. doi:10.1126/sciadv.abg0108
131. National Human Genome Research Institute. Linkage. Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms. Published 2022. Accessed November 14, 2022. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Linkage>
132. Azzam SK, Alsafar H, Sajini AA. FTO m6A Demethylase in Obesity and Cancer: Implications and Underlying Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):2-23. doi:10.3390/ijms23073800
133. Wang L, De Solis AJ, Goffer Y, et al. Ciliary gene RPGRIP1L is required for hypothalamic arcuate neuron development. *JCI Insight*. 2019;4(3):1-17. doi:10.1172/jci.insight.123337
134. Stratigopoulos G, Martin Carli JF, O'Day DR, et al. Hypomorphism for RPGRIP1L, a ciliary gene vicinal to the fto locus, causes increased adiposity in mice. *Cell Metab*. 2014;19(5):767-779. doi:10.1016/j.cmet.2014.04.009
135. Stratigopoulos G, Burnett LC, Rausch R, et al. Hypomorphism of Fto and Rpgrip1l causes obesity in mice. *J Clin Invest*. 2016;126(5). doi:10.1172/JCI85526
136. Stratigopoulos G, LeDuc CA, Cremona ML, Chung WK, Leibel RL. Cut-like homeobox 1 (CUX1) regulates expression of the fat mass and obesity-associated and retinitis pigmentosa GTPase regulator-interacting protein-1-like (RPGRIP1L) genes and coordinates leptin receptor signaling. *J Biol Chem*. 2011;286(3). doi:10.1074/jbc.M110.188482
137. Smemo S, Tena JJ, Kim KH, et al. Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3. *Nature*. 2014;507(7492):371-375. doi:10.1038/nature13138
138. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim KH, et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. *N Engl J Med*. 2015;373(10):895-907. doi:10.1056/NEJMoa1502214
139. de Araújo TM, Velloso LA. Hypothalamic IRX3: A New Player in the Development of Obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(5):368-377.

doi:10.1016/j.tem.2020.01.002

140. Eun Son J, Dou Z, Kim KH, Hui CC. Deficiency of *Irx5* protects mice from obesity and associated metabolic abnormalities. *Int J Obes*. 2022;46(11):2029-2039.
doi:10.1038/s41366-022-01221-0
141. Berulava T, Horsthemke B. The obesity-associated SNPs in intron 1 of the *FTO* gene affect primary transcript levels. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(9):1054-1056.
doi:10.1038/ejhg.2010.71
142. Villalobos-Comparán M, Teresa Flores-Dorantes M, Teresa Villarreal-Molina M, et al. The *FTO* gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity*. 2008;16(10):2296-2301. doi:10.1038/oby.2008.367
143. Yang J, Loos RJF, Powell JE, et al. *FTO* genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. *Nature*. 2012;490(7419):267-273.
doi:10.1038/nature11401
144. Melnik BC. Milk: An epigenetic amplifier of *FTO*-mediated transcription? Implications for Western diseases. *J Transl Med*. 2015;13(1). doi:10.1186/s12967-015-0746-z
145. Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, et al. A link between *FTO*, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3539-3551.
doi:10.1172/JCI44403
146. Lan N, Lu Y, Zhang Y, et al. *FTO* – A Common Genetic Basis for Obesity and Cancer. *Front Genet*. 2020;11:1-12. doi:10.3389/fgene.2020.559138
147. Merkestein M, Laber S, McMurray F, et al. *FTO* influences adipogenesis by regulating mitotic clonal expansion. *Nat Commun*. 2015;6. doi:10.1038/ncomms7792
148. Faith MS, Allison DB, Geliebter A. Emotional eating and obesity: Theoretical considerations and practical recommendations. In: Dalton S, ed. *Overweight and Weight Management: The Health Professional's Guide to Understanding and Practice*. Aspen Publishers Inc.; 1997:439-465.
149. Castellini G, Franzago M, Bagnoli S, et al. Fat mass and obesity-associated gene (*FTO*) is associated to eating disorders susceptibility and moderates the expression of psychopathological traits. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173560.
doi:10.1371/journal.pone.0173560

150. Abdella HM, Farssi HOE, Broom DR, Hadden DA, Dalton CF. Eating behaviours and food cravings; influence of age, sex, BMI and FTO genotype. *Nutrients*. 2019;11(2):377. doi:10.3390/nu11020377
151. Melhorn SJ, Askren MK, Chung WK, et al. FTO genotype impacts food intake and corticolimbic activation. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(2). doi:10.1093/ajcn/nqx029
152. De Groot C, Feliuss A, Trompet S, et al. Association of the fat mass and obesity-associated gene risk allele, rs9939609A, and reward-related brain structures. *Obesity*. 2015;23(10):2118-2122. doi:10.1002/oby.21191
153. Gilbert-Diamond D, Emond JA, Lansigan RK, et al. Television food advertisement exposure and FTO rs9939609 genotype in relation to excess consumption in children. *Int J Obes*. 2017;41(1):23-29. doi:10.1038/ijo.2016.163
154. Tanofsky-Kraff M, Han JC, Anandalingam K, et al. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6). doi:10.3945/ajcn.2009.28439
155. Brunkwall L, Ericson U, Hellstrand S, Gullberg B, Orho-Melander M, Sonestedt E. Genetic variation in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) in association with food preferences in healthy adults . *Food Nutr Res*. 2013;57(1):20028. doi:10.3402/fnr.v57i0.20028
156. Merino J, Dashti HS, Sarnowski C, et al. Genetic analysis of dietary intake identifies new loci and functional links with metabolic traits. *Nat Hum Behav*. 2022;6(1):155-163. doi:10.1038/s41562-021-01182-w
157. Qi Q, Downer MK, Kilpelainen TO, et al. Dietary Intake, FTO genetic variants, and adiposity: A combined analysis of over 16,000 children and adolescents. *Diabetes*. 2015;64(7):2467-2476. doi:10.2337/db14-1629
158. Haupt A, Thamer C, Staiger H, et al. Variation in the FTO gene influences food intake but not energy expenditure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(4). doi:10.1055/s-0028-1087176
159. Villagrán M, Petermann-Rocha F, Mardones L, et al. Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO con la ingesta energética, macronutrientes y consumo de alcohol en población chilena. *Rev Med Chil*. 2018;146(11). doi:10.4067/s0034-

98872018001101252

160. Qi Q, Kilpeläinen TO, Downer MK, et al. FTO genetic variants, dietary intake and body mass index: insights from 177,330 individuals. *Hum Mol Genet.* 2014;23(25):6961-6972. doi:10.1093/hmg/ddu411
161. Livingstone KM, Celis-Morales C, Lara J, et al. Associations between FTO genotype and total energy and macronutrient intake in adults: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(8). doi:10.1111/obr.12290
162. Saber-Ayad M, Manzoor S, Radwan H, et al. The FTO genetic variants are associated with dietary intake and body mass index amongst Emirati population. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223808. doi:10.1371/journal.pone.0223808
163. Mehrdad M, Doaei S, Gholamalizadeh M, Eftekhari MH. The association between FTO genotype with macronutrients and calorie intake in overweight adults. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):197. doi:10.1186/s12944-020-01372-x
164. Livingstone KM, Celis-Morales C, Navas-Carretero S, et al. Fat mass-and obesity-associated genotype, dietary intakes and anthropometric measures in European adults the Food4Me study. *Br J Nutr.* 2016;115(3). doi:10.1017/S0007114515004675
165. Livingstone KM, Brayner B, Celis-Morales C, et al. Associations between dietary patterns, FTO genotype and obesity in adults from seven European countries. *Eur J Nutr.* 2022;61(6):2953-2965. doi:10.1007/s00394-022-02858-3
166. Naja F, Itani L, Hammoudeh S, et al. Dietary Patterns and Their Associations With the FTO and FGF21 Gene Variants Among Emirati Adults. *Front Nutr.* 2021;8. doi:10.3389/fnut.2021.668901
167. Lappalainen T, Lindström J, Paananen J, et al. Association of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Br J Nutr.* 2012;108(10):1859-1865. doi:10.1017/S0007114511007410
168. Sonestedt E, Gullberg B, Ericson U, Wirfält E, Hedblad B, Orho-Melander M. Association between fat intake, physical activity and mortality depending on genetic variation in FTO. *Int J Obes.* 2011;35(8):1041-1049. doi:10.1038/ijo.2010.263
169. Sonestedt E, Roos C, Gullberg B, Ericson U, Wirfält E, Orho-Melander M. Fat and

carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1418-1425.
doi:10.3945/ajcn.2009.27958

170. Corella D, Arnett DK, Tucker KL, et al. A High Intake of Saturated Fatty Acids Strengthens the Association between the Fat Mass and Obesity-Associated Gene and BMI. *J Nutr.* 2011;141(12):2219-2225. doi:10.3945/jn.111.143826
171. Phillips CM, Kesse-Guyot E, McManus R, et al. High Dietary Saturated Fat Intake Accentuates Obesity Risk Associated with the Fat Mass and Obesity-Associated Gene in Adults. *J Nutr.* 2012;142(5):824-831. doi:10.3945/jn.111.153460
172. Chermon D, Birk R. FTO Common Obesity SNPs Interact with Actionable Environmental Factors: Physical Activity, Sugar-Sweetened Beverages and Wine Consumption. *Nutrients.* 2022;14(19):4202. doi:10.3390/nu14194202
173. De Souza RJ, Bray GA, Carey VJ, et al. Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: Results from the POUNDS LOST trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(3):614-625. doi:10.3945/ajcn.111.026328
174. De Luis DA, Aller R, Conde R, Izaola O, Sagrado MG, Sanz JC. The rs9939609 gene variant in FTO modified the metabolic response of weight loss after a 3-month intervention with a hypocaloric diet. *J Investig Med.* 2013;61(1):22-26.
doi:10.2310/JIM.0b013e318276161d
175. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Pacheco D. Role of rs9939609 FTO gene variant in weight loss, insulin resistance and metabolic parameters after a high monounsaturated vs a high polyunsaturated fat hypocaloric diets. *Nutr Hosp.* 2015;32(1):175-181. doi:10.3305/nh.2015.32.1.9169
176. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M, Fernández-Crehuet J, Martí A. A 3-year intervention with a Mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in FTO and body weight changes. *Int J Obes.* 2010;34(2):266–272. doi:10.1038/ijo.2009.233
177. Huang T, Qi Q, Li Y, et al. FTO genotype, dietary protein, and change in appetite: The Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. *Am J Clin Nutr.*

- 2014;99(5):1126-1130. doi:10.3945/ajcn.113.082164
178. Kac G, Sichieri R, Gigante DP. *Epidemiologia Nutricional*. Editora FIOCRUZ; 2007. doi:10.7476/9788575413203
179. Dirección de Promoción de La Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles. Manual para la aplicación de las guías alimentarias para la población argentina. 2018. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guias-alimentarias-para-la-poblacion-argentina-manual-de-aplicacion>
180. ILSI Argentina. *Guía Visual de Porciones y Pesos de Alimentos*. 1 ed. (Kovalskys I, ed.). ILSI Argentina; 2018.
181. Kovalskys I, Fisberg M, Gómez G, et al. Energy intake and food sources of eight Latin American countries: Results from the Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS). *Public Health Nutr*. 2018;21(14):2535-2547. doi:10.1017/S1368980018001222
182. Ministerio de Salud de la Nación. *SARA. Sistema de Análisis y Registro de Alimentos*. Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia; 2004.
183. Garda M. Manual básico de recetas. 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Arkadia; 2013:1-196.
184. García SM, González C, Rucci E, et al. Self-administered structured food record for measuring individual energy and nutrient intake in large cohorts: Design and validation. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2018;65(9):524-532. doi:10.1016/j.endinu.2018.03.010
185. Asociación Argentina de Marketing. Estudio de actualización del índice de nivel socioeconómico en Argentina. 2002.
186. Kirkpatrick SI, Baranowski T, Subar AF, Tooze JA, Frongillo EA. Best Practices for Conducting and Interpreting Studies to Validate Self-Report Dietary Assessment Methods. *J Acad Nutr Diet*. 2019;119(11):1801-1816. doi:10.1016/j.jand.2019.06.010
187. Lombard MJ, Steyn NP, Charlton KE, Senekal M. Application and interpretation of multiple statistical tests to evaluate validity of dietary intake assessment methods. *Nutr J*. 2015;14(1). doi:10.1186/s12937-015-0027-y

188. Tang HK. Diet, physical activity, environments and their relationship to the emergence of adolescent overweight and obesity in Ho Chi Minh City, Vietnam. 2005. https://ogma.newcastle.edu.au/vital/access/manager/Repository/uon:32505;jsessionid=15F8AAEE656B063743B2D973A3CFC291?exact=sm_creator%3A%22Tang%2C+Hong+Kim%22&sort=sort_ss_title%2F
189. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15(2). doi:10.1016/j.jcm.2016.02.012
190. Minn M, Kevin M, Sullivan E. Open Source Statistics for Public Health: Power of Cross-Sectional Studies. Accessed May 2, 2022. <http://openepi.com/Power/PowerCross.htm>
191. Lu N, Han Y, Chen T, et al. Power analysis for cross-sectional and longitudinal study designs. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2013;25(4):259-262. doi:10.3969/j.issn.1002-0829.2013.04.009
192. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National sleep foundation's sleep time duration recommendations: Methodology and results summary. *Sleep Heal*. 2015;1(1):40-43. doi:10.1016/j.sleh.2014.12.010
193. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre actividad física y hábitos sedentarios: de un vistazo. *Organ Mund la Salud*. 2020:24. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1318324/retrieve>
194. Garaulet M, Canteras M, Morales E, López-Guimera G, Sánchez-Carracedo D, Corbalán-Tutau MD. Validación de un cuestionario de comedores emocionales para uso en casos de obesidad; cuestionario de comedor emocional (CCE). *Nutr Hosp*. 2012;27(2):645-651. doi:10.3305/nh.2012.27.2.5659
195. Ricciardi R, Talbot LA. Use of bioelectrical impedance analysis in the evaluation, treatment, and prevention of overweight and obesity. *J Am Acad Nurse Pract*. 2007;19(5):235–241. doi:10.1111/j.1745-7599.2007.00220.x
196. Androutsos O, Gerasimidis K, Karanikolou A, Reilly JJ, Edwards CA. Impact of eating and drinking on body composition measurements by bioelectrical impedance. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28(2):165-171. doi:10.1111/jhn.12259

197. Omron Healthcare. Manual de instrucciones: Balanza de control corporal Modelo HBF-514C. 2017:1-48.
https://cdn.omronhealthcare.la/5344832_6_B_HBF_514_C_LA_IM_SP_r2_f2605ed022.pdf
198. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: An approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):694-701. doi:10.1093/ajcn/72.3.694
199. Flores-Alfaro E, Burguete-García AI, Salazar-Martínez E. Diseños de investigación en epidemiología genética. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2012;31(1):88-94. doi:10.1590/S1020-49892012000100013
200. Mishra P, Pandey CM, Singh U, Gupta A, Sahu C, Keshri A. Descriptive statistics and normality tests for statistical data. *Ann Card Anaesth.* 2019;22(1):67-72.
doi:10.4103/aca.ACA_157_18
201. Rodriguez S, Gaunt TR, Day INM. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4).
doi:10.1093/aje/kwn359
202. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: Implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol.* 1986;124(1):17-27. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a114366
203. Cozzolino D, Power A, Chapman J. Interpreting and Reporting Principal Component Analysis in Food Science Analysis and Beyond. *Food Anal Methods.* 2019;12(11).
doi:10.1007/s12161-019-01605-5
204. Peña D. *Análisis de Datos Multivariantes.* (MCGRAW-HILL, ed.); 2002.
205. Hair J, Black W, Babin B, Anderson R. Factor analysis. In: *Multivariate Data Analysis.* 7th ed. Pearson Prentice Hall; 2010:91-153.
206. Brown B, Hendrix S. Partial Correlation Coefficients. *Wiley StatsRef Stat Ref Online.* 2014. doi:<https://doi.org/10.1002/9781118445112.stat06488>
207. Olmedo L, Henning M, García S, Pellon Maison M. Validación de un cuestionario de frecuencia alimentaria para estimar la ingesta de azúcares libres y alimentos ultraprocesados en población argentina. *Rev Española Nutr Humana Y Dietética.* 2022;26(2). doi:10.14306/renhyd.26.2.1565

208. García S, et. al. Ingesta alimentaria en la población adulta de dos ciudades de la provincia de Buenos Aires: su adecuación a las recomendaciones nutricionales. *Actual en Nutr.* 2018;19(2):38-43.
http://www.revistasan.org.ar/pdf_files/trabajos/vol_19/num_2/RSAN_19_2_38.pdf
209. Juul F, Parekh N, Martinez-Steele E, Monteiro CA, Chang VW. Ultra-processed food consumption among US adults from 2001 to 2018. *Am J Clin Nutr.* 2021.
doi:10.1093/ajcn/nqab305
210. Mertens E, Colizzi C, Peñalvo JL. Ultra-processed food consumption in adults across Europe. *Eur J Nutr.* 2021. doi:10.1007/s00394-021-02733-7
211. Kovalskys I, Cavagnari BM, Favieri A, et al. Total and added sugars consumption in Argentina: Their contribution to daily energy intake. Results from Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS). *Nutr Diet.* 2019;76(3). doi:10.1111/1747-0080.12535
212. Molerés A, Ochoa MC, Rendo-Urteaga T, et al. Dietary fatty acid distribution modifies obesity risk linked to the rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated gene in a Spanish case-control study of children. *Br J Nutr.* 2012;107(4). doi:10.1017/S0007114511003424
213. Marti A, Calvo C, Martínez A. Consumo de alimentos ultraprocesados y obesidad: una revisión sistemática. *Nutr hosp.* 2021:177-185.
214. Vandevijvere S, Monteiro C, Krebs-Smith SM, et al. Monitoring and benchmarking population diet quality globally: A step-wise approach. *Obes Rev.* 2013;14(S1):135-149. doi:10.1111/obr.12082

8. ANEXOS

8.1. Anexo I. CFA-UP.

ALIMENTOS		FRECUENCIA DE CONSUMO				PORCIÓN
Página (código)	GRUPOS DE ALIMENTOS	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	
	LÁCTEOS					
	Leche y Yogur					
72 (119)	Leche en polvo entera					
72 (119)	Leche en polvo descremada					
71 (118)	Leche fluida entera					
71 (118)	Leche fluida parcialmente descremada					
71 (118)	Leche chocolatada					
71 (118)	Yogur bebible entero					
71 (118)	Yogur bebible descremado					
29 (055)	Yogur firme entero					
29 (055)	Yogur firme descremado					
29 (055)	Yogur entero con cereales					
29 (055)	Yogur descremado con cereales					
Página (código)	Quesos	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
31 (058)	De pasta dura (ej. Sardo, Romano, Provolone, Reggiano, Parmesano)					
30 (056)	De pasta semidura/azul (ej. Holanda, Gouda, Fontina, Pategras, Dambo)					
31 (059)	En fetas comercial					
30 (057)	De pasta blanda cremoso clásico					
30 (057)	De pasta blanda cremoso light					
72 (119)	Untable clásico					
72 (119)	Untable light					
30 (057)	Ricota clásica					
30 (057)	Ricota magra					

EDUCACIÓN
PÚBLICA
Y GRATUITA



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

INIBIOLP
Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata
"Profesor Doctor Rodolfo R. Brenner"

FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS



Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Ciencias Médicas
Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata

"CFA-UP"

Encuestador:
Fecha:
ID participante:
DNI:

Dieta habitual: -Omnívora
-Ovo-lacto vegetariana
-Lacto-vegetariana
-Ovo-vegetariana
-Vegana

31 (060)	Rallado comercial					
CEREALES DE DESAYUNO Y GALLETITAS						
Página (código)	Cereales de desayuno	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
10 (012)	Copos de maíz con azúcar					
10 (012)	Copos de maíz sin azúcar					
10 (012)	Granola					
Página (código)	Barras de cereal	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
67 (116)	Barras de cereal clásicas					_ unidades
67 (116)	Barras de cereal light					_ unidades
Página (código)	Galletitas saladas	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
10 (010)	Galletas de arroz					
10 (010)	Grisines					
10 (010)	Biscochos tipo 9 de Oro, Don Satur					
10 (010)	De agua clásicas					
10 (010)	De agua con salvado o semillas					
10 (010)	De agua light					
10 (010)	Talitas-Fajitas					
59 (108)	Galletitas saladas tipo snack					
Página (código)	Galletitas dulces	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
10 (009)	Simples					
10 (009)	Rellenas-Surtidas					
10 (009)	De avena con frutas secas o semillas					
10 (009)	Vainillas					
10 (009)	Palmeritas-De hojaldre					
10 (009)	Obleas					
10 (009)	Biscochos dulces					
10 (009)	De arroz dulces					
PRODUCTOS DE PANADERIA						
Página (código)	Pan y tostadas	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
11 (017)	Pan artesanal clásico					
11 (016)	Artesanal con semillas					
11 (016)	Pan lactal clásico					
11 (016)	Pan lactal light					
11 (016)	Tostadas clásicas					
11 (016)	Tostadas light					
Página (código)	Productos de panadería y pastelería	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
09 (003)	Budín clásico, con frutas o con chocolate					
	Tortas fritas					_ unidades
09 (001)	Biscochitos-Cremona-Cuernitos-Libritos					
09 (006)	Facturas simples					
09 (005)	Facturas rellenas					
09 (005)	Pasteles					
09 (002)	Biscochuelo					

09 (005)	Churros					
09 (007)	Chipá					
11 (013)	Rapiditas					
	Palmeritas					_ unidades
Página (código)	PLATOS POPULARES	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
	Hamburguesa con pan					_ unidades
52 (098)	Papas fritas- caritas-noissette					
	Pancho					_ unidades
	Rebozados de pollo comerciales					_ unidades
	Rebozados de merluza comerciales					_ unidades
12 (019)	Pizza					
13 (023)	Tarta de verduras con 1 tapa					
13 (022)	Tarta de verduras con 2 tapas					
13 (023)	Tarta de jamón y queso con 1 tapa					
13 (022)	Tarta de jamón y queso con 2 tapas					
13 (023)	Tarta de pollo/atún con 1 tapa					
13 (024)	Tarta de pollo/atún con 2 tapas					
21 (038)	Milanesa de carne o pollo frita					
21 (038)	Milanesa de carne o pollo al horno					
24 (048)	Milanesa de merluza					
21 (039)	Pastel de papas					
09 (008)	Empanadas de carne fritas					
09 (008)	Empanadas de carne al horno					
09 (008)	Empanadas de jamón y queso al horno					
09 (008)	Empanadas de verduras al horno					
CARNES Y HUEVOS		NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
Página (código)	Huevos					
35 (061)	De gallina entero crudo-hervido- poché					
35 (062)	De gallina entero frito					
	Clara sola					_ unidades
	Yema sola					_ unidades
Página (código)	Carnes frescas y vísceras	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
20 (034)	Vacuna magra (ej. bola de lomo, colita de cuadril, cuadril, nalga, tapa de nalga, paleta, cuadrada, peceto, tortuguita y vacío)					
20 (036)	Vacuna cortes grasos (ej. aguja, bife ancho y angosto, cogote, asado, costillar, entraña, osobuco, matambre, palomita)					
19 (031)	Carne picada común					
19 (031)	Carne picada especial					
25 (054)	Pollo con piel					
25 (054)	Pollo sin piel					
23 (047)	Cerdo					
23 (047)	Cordero					
24 (048)	Pescados y mariscos					
20 (034)	Hígado					
25 (054)	Mondongo-Chinchulines-Riñón					

25 (054)	Sesos					
25 (054)	Lengua-Molleja					
Página (código)	CARNES PROCESADAS	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
	Salchichas					_ unidades
60 (109)	Salame-salamin-chorizo seco-longaniza					½ 1 1½
60 (109)	Mortadela					½ 1 1½
72 (119)	Paté-Leberwust					
60 (109)	Jamón cocido-paleta					½ 1 1½
60 (109)	Jamón crudo-bondiola-panceta					½ 1 1½
22 (044)	Morcilla					
22 (043)	Chorizo fresco					
72 (119)	Caballa al natural					
72 (119)	Atún al natural					
72 (119)	Caballa en aceite					
72 (119)	Atún en aceite					
22 (042)	Hamburguesas comerciales					
CEREALES Y LEGUMBRES		NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
Página (código)	Arroz y legumbres					
14 (025)	Arroz blanco o integral					
14 (025)	Legumbres cocidas (ej. lentejas, porotos, garbanzos)					
Página (código)	Pastas	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
14 (026)	Fideos					
14 (026)	Ñoquis					
12 (021)	Capelettis-Ravioles-Canelones					
Página (código)	Salvado y harinas	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
72 (119)	Salvado de trigo					
72 (119)	Salvado de avena/Avena arrollada/Amaranto					
15 (028)	Polenta-Vitina					
71 (118)	Harina blanca o integral-otras harinas					
Página (código)	VEGETALES	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
	Hortalizas A (ej. acelga, ají, apio, berenjena, brócoli, coliflor, espinaca, espárrago, lechuga, pepino, rabanito, repollo, repollitos de Bruselas, tomate, zapallitos)					¼ plato ½ plato 1 plato
	Hortalizas B (ej. alcaucil, arvejas frescas, cebolla, cebolla de verdeo, brotes de soja, chauchas, palmitos, puerro, remolacha, zanahoria, zapallo)					¼ plato ½ plato 1 plato
52 (099)	Hortalizas C (ej. papa, choclo, batata)					
CALDOS, SOPAS, SALSAS Y ADEREZOS		NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
Página (código)	Caldos y saborizantes					
	Caldos clásicos					_ unidades
	Caldos light					_ unidades
	Saborizantes en cubos					_ unidades
72 (119)	Saborizantes en sobres					
Página (código)	Sopas y salsas	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
71 (118)	Sopa instantánea clásica					

71 (118)	Sopa instantánea light					
71 (118)	Sopa casera					
71 (118)	Salsa de tomate comercial					
71 (118)	Puré de tomate o en trozos					
Página (código)	Aderezos	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
72 (119)	Mayonesa clásica					
72 (119)	Mayonesa light					
72 (119)	Salsa golf					
72 (119)	Kétchup					
72 (119)	Otros aderezos industriales					
ACEITES Y GRASAS						
Página (código)	Aceites sin someter a cocción	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
72 (119)	Oliva					
72 (119)	Maíz					
72 (119)	Girasol					
72 (119)	Mezcla					
72 (119)	Girasol alto oleico					
	Rocío vegetal					
Página (código)	Cuerpos grasos	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
72 (119)	Manteca					
72 (119)	Crema de leche					
Página (código)	PRODUCTOS DE COPETÍN	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
59 (108)	Palitos saladas-Papas fritas-Doritos- 3D-Nachos-Chizitos					
57 (103)	Maní frito					
FRUTAS						
Página (código)	Frutas frescas	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
39 (066)	Grupo I (ej. manzana, naranja, mandarina limón, pomelo, pera, durazno, frutilla, ciruela, melón, sandía, ananá, kiwi)					
39 (065)	Grupo II (ej. banana, uva, higo)					
49 (091)	Palta					
60 (109)	Aceitunas					
Página (código)	Frutas procesadas y desecadas	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
42 (076)	Frutas enlatadas clásicas					
42 (076)	Frutas enlatadas light					
71 (118)	Jugo de frutas exprimido sin azúcar					
57 (102)	Desecadas (ej. pasas de uva, orejones de durazno)					
Página (código)	FRUTOS SECOS Y SEMILLAS	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
58 (104)	Frutos secos (ej. nuez, avellana, castaña de caju, almendra)					
58 (105)	Chía					
58 (105)	Girasol					
58 (105)	Lino					
58 (105)	Sésamo					
58 (105)	Mix de semillas					

POSTRES, HELADOS Y GOLOSINAS		NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
Página (código)	Postres y helados					
71 (118)	Gelatina					
	Postre comercial clásico					_ unidades
	Postre comercial light					_ unidades
71 (118)	Flan casero					
	Flan comercial light					_ unidades
71 (118)	Tiramisú					
09 (002)	Cheese cake					
71 (118)	Arroz con leche					
09 (002)	Pastafrola					
	Panqueques con dulce de leche					_ unidades
09 (002)	Budín de pan					
71 (118)	Helado de crema					
71 (118)	Helado de agua					
Página (código)	Golosinas	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
67 (117)	Chocolates clásicos, rellenos o con almendras o avellanas					
67 (117)	Chocolate sin azúcar agregada					
67 (117)	Oblea de chocolate					
67 (117)	Tableta de dulce de leche					
	Alfajor u oblea de arroz					_ unidades
	Turrón de pasta de maní tipo Mantecol					_ unidades
67 (116)	Alfajor de chocolate simple o triple					
67 (116)	Alfajor light					
67 (117)	Caramelos clásicos blandos, duros o chupetines					
67 (117)	Caramelos duros tipo BC					
67 (116)	Turrón de maní					
	Galletitas tipo Tita-Rhodesia- Cubanitos					_ unidades
	Gomitas					_ unidades
Página (código)	ENDULZANTES, DULCES Y MERMELADAS	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
72 (119)	Azúcar blanca, mascabo o negra					
	Edulcorantes sintéticos tipo Hileter, Equal - Stevia					_ sobres o _ gotas
72 (119)	Cacao en polvo					
72 (119)	Miel					
72 (119)	Dulce de leche clásico					
72 (119)	Dulce de leche light					
72 (119)	Mermelada clásica					
72 (119)	Mermelada light					
30 (057)	Dulce de batata o membrillo clásico					
30 (057)	Dulce de batata o membrillo light					
Página (código)	BEBIDAS E INFUSIONES	NUNCA	VECES POR MES	VECES POR SEMANA	VECES POR DÍA	PORCIÓN
71 (118)	Agua con o sin gas					
71 (118)	Aguas saborizadas clásicas					

71 (118)	Aguas saborizadas sin azúcar					
71 (118)	Bebidas deportivas y energizantes					
71 (118)	Gaseosas clásicas					
71 (118)	Gaseosas sin azúcar tipo H2O, Ives Cormillot, Gaseosas cero, Winner's					
71 (118)	Jugos en polvo y concentrados clásicos					
71 (118)	Jugos en polvo reducidos en azúcar o sin azúcar					
71 (118)	Jugos de frutas clásicos					
71 (118)	Jugos de frutas tipo BC, AdeS Terma					
71 (118)	Vino					
71 (118)	Cerveza o aperitivos					
71 (118)	Licor					
71 (118)	Bebidas blancas					
71 (118)	Te- mate- mate cocido -café sin azúcar					
71 (118)	Te- mate- mate cocido- café con azúcar					

¿Consume de forma regular algún alimento que no se encuentra en la lista anterior o algún suplemento?

¿Cuál/es? ¿Con qué frecuencia lo consume? ¿Qué cantidad consume por toma?

Nota: Los UP se resaltan en celeste.

8.2. Anexo II. Encuesta inicial de datos personales.

ID participante:
 Nombre y Apellido:
 Fecha de nacimiento:
 Estado civil:
 Horas de sueño por día:
 Nivel educativo:

DNI:
 Celular:
 E-mail:
 Sexo:
 Ocupación:

Antropometría:

Edad	
Talla	
Peso	
IMC	
% masa grasa	
% masa muscular	
Metabolismo basal	
Nivel de grasa visceral	

Antecedentes clínicos:

-Personales:

	Si	No
Hipertensión		
Diabetes		
Dislipemia		
Enfermedad cardiovascular		
Cáncer		
Síndrome metabólico		

-Familiares (padre-madre-hermano/a):

	Si	No
Hipertensión		
Diabetes		
Obesidad		
Dislipemia		
Enfermedad cardiovascular		
Cáncer		

Nivel de Actividad Física:

	Sí	No	Tipo de actividad/frecuencia
Realiza actividad física en el trabajo			a) Ligera b) Moderada c) Pesada
En las horas de ocio camina			a) Menos de 20 min por día b) Más de 20 min por día
En las horas de ocio hace un ejercicio físico programado			Deporte/Tipo de ejercicio: _____ Cantidad de días en la semana: _____ Horas por día: _____

Consumo de Sustancias:

	Sí	No	
¿Fuma al menos un cigarrillo diario?			
¿Fuma ocasionalmente?			
¿Fumaba?			
¿Consume alguna otra sustancia de forma habitual?			¿Cuál? _____

MARCAR CON UNA X LAS OPCIONES QUE CORRESPONDAN:

Cantidad de aportantes en el hogar:

- 4 ó +
- 2 a 3
- 1

Ocupación del PRINCIPAL SOSTÉN DEL HOGAR	
Dueño o alta dirección de empresas (más de 50 empleados)	
Dueño o alta dirección de empresas (6 a 50 empleados)	
Dueño o alta dirección de empresas (1 a 5 empleados)	
Profesional	
Técnico independiente o en relación de dependencia	
Comerciante sin personal, artesanos, encargados y supervisores	
Empleado sin jerarquía	
Supervisor	
Obrero calificado o especializado	
Trabajos autónomos u obreros no calificados	
Ocupación sin inserción en actividad económica genuina (changas)	
Pasivo e inactivo (jubilado)	
Desocupado	

Nivel educativo del PRINCIPAL SOSTEN DEL HOGAR:

- Universitario. Completo o postgrado
- Universitario Incompleto o Terciario o Secundario completo
- Secundario incompleto, primario completo o incompleto

Posesión de Bienes y Servicios:

- Conexión a internet en el hogar
- Computadora en el hogar
- Tarjeta de débito
- Cantidad de autos (de menos de 15 años de antigüedad)
 - 2 ó +
 - 1

Tipo de atención médica:

- Privada o con obra social o medicina prepaga
- Hospital público