



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“ASOCIACIÓN ENTRE LA LONGITUD
RELATIVA DE PIERNAS Y LA
RESISTENCIA A LA INSULINA EN UNA
POBLACIÓN RURAL, URBANA Y
MIGRANTE RURAL-URBANA DEL PERÚ”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

FERNANDO SERGIO MUCCHING
TOSCANO

LIMA – PERÚ

2023

ASESOR

Miguel Giancarlo Moscoso Porras, MSc

CO ASESOR

Juan Jaime Miranda Montero, MD, MSc, PhD, FFPH

JURADO DE TESIS

DRA. KELIKA ANNE KONDA

PRESIDENTE

MG. JANETH MARILYN TENORIO MUCHA

VOCAL

MG. EDWARD ALBERTO QUINTANILLA VALENTIN

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mi padre Fernando Mucching, quien desde el cielo cuida mis pasos.

A mi madre Haydee y mi hermano Jorge, por ser mi gran soporte.

A Pamela y Leandro, mis dos motivos.

Este trabajo va para ustedes y para ellos, hasta el cielo, con mucho amor.

AGRADECIMIENTOS.

A mi mentor, J Jaime Miranda, por brindarme su valioso tiempo, por sus enseñanzas y su gran compromiso para poder culminar esta investigación.

A mi asesor Miguel G Moscoso Porras por su apoyo y paciencia en este largo proceso.

A CRONICAS Centro de excelencia en Enfermedades Crónicas, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

ASOCIACIÓN ENTRE LA LONGITUD RELATIVA DE PIERNAS Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN UNA POBLACIÓN RURAL, URBANA Y MIGRANTE RURAL-URBANA DEL PERÚ

INFORME DE ORIGINALIDAD

14% <small>EN</small>	13%	13%	11%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	journals.plos.org Fuente de Internet	1%
2	equityhealthj.biomedcentral.com Fuente de Internet	1%
3	link.springer.com Fuente de Internet	<1%
4	Submitted to University of College Cork Trabajo del estudiante	<1%
5	papyrus.bib.umontreal.ca Fuente de Internet	<1%
6	www.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	<1%
7	repositorio.unicamp.br Fuente de Internet	<1%
8	S. Leary. "Maternal diet in pregnancy and offspring height, sitting height, and leg	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	Planteamiento del problema.....	1
1.2.	Antecedentes.....	4
1.2.1.	Estudios Europeos y Asiáticos	4
1.2.2.	Estudios Americanos	5
1.2.3.	Estudios Peruanos	7
1.3.	Marco teórico.....	8
1.4.	Mediciones antropométricas y su relación con la salud.....	8
1.4.1.1.	Altura total o estatura	9
1.4.1.2.	Longitud de piernas	9
1.4.1.3.	Longitud relativa de piernas	9
1.5.	Resistencia a la insulina.....	10
1.5.1.1.	Fisiología de la insulina	10
1.5.1.2.	Fisiopatología de la resistencia a la insulina	11
1.5.1.3.	Mecanismos de Resistencia a la insulina	12
1.5.1.4.	Síndromes clínicos asociados con la Resistencia a la insulina	12
1.5.1.5.	Síndrome metabólico y Resistencia a la insulina	12
1.5.1.6.	Métodos clínicos de medición de la resistencia a la insulina	13
1.5.1.6.1.	Métodos Directos.....	14
1.5.1.6.2.	Métodos indirectos.....	14
1.5.1.6.2.1.	Test de tolerancia oral a la glucosa (OGTT).....	14
1.5.1.6.2.2.	Modelo de homeostasis (HOMA).....	15
1.6.	Justificación del estudio.....	16
II.	OBJETIVOS.....	18
2.1.	Objetivo general.....	18
2.2.	Objetivos secundarios.....	18
III.	METODOLOGÍA.....	19
3.1.	Diseño del estudio.....	19
3.2.	Población.....	19
3.3.	Criterios de selección.....	20

3.3.1. Criterios de inclusión	20
3.3.2. Criterios de exclusión	20
3.4. Tamaño de muestra, muestreo y potencia estadística.....	20
3.5. Operacionalización de variables	21
3.5.1. Resistencia a la insulina	21
3.5.2. Longitud relativa de piernas	21
3.5.3. Otras covariables	23
3.6. Procedimientos y técnicas.....	27
3.7. Consideraciones éticas	28
3.8. Plan de análisis	28
IV. RESULTADOS	31
V. DISCUSIÓN	41
VI. CONCLUSIONES.....	49
VII. RECOMENDACIONES	50
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
IX. ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: La resistencia a la insulina (RI) podría originarse en los primeros años de vida. Utilizamos a la longitud relativa de piernas como biomarcador de desnutrición infantil para evaluar su asociación con RI en entornos rurales, urbanos y migrantes rural-urbanos.

Objetivo: Determinar la asociación entre la longitud relativa de piernas y la resistencia a la insulina (RI) en una población rural, urbana y migrante rural-urbana de adultos peruanos.

Métodos: Estudio transversal, análisis de datos secundarios del estudio PERU MIGRANT. La RI fue medida por el logaritmo de HOMA-IR. La longitud relativa de piernas se midió al dividir la longitud de piernas sobre la estatura, estandarizados a puntajes Z por sexo y edad, y categorizados en corto, normal y largo. Empleamos modelos de regresión lineal múltiple ajustados por sexo, adulto mayor, nivel educativo de los padres, circunferencia de cadera y actividad física, con estimaciones robustas de varianza y exploramos la interacción de los grupos poblacionales con las categorías de longitud relativa de piernas en su asociación con la RI. Adicionalmente, analizamos la mediación de la obesidad central y exceso de grasa corporal en la asociación evaluada inicialmente.

Resultados: Analizamos los datos de 947 participantes, 52.7% mujeres, edad promedio 47.7 años (DE:11.9). Los participantes de la categoría “larga” de longitud relativa de piernas presentaron 43% (IC 95%:31-53%) menos RI que aquellos de la categoría “normal”, siendo dicha asociación estadísticamente significativa ($p < 0.001$). No se observaron diferencias de RI entre los participantes de la categoría “normal” y “corta” ($p = 0.747$). Los grupos poblacionales interactuaron con la

longitud relativa de piernas en su asociación sobre la RI, comprobándose un mayor efecto de la interacción en el grupo de migrantes rural-urbanos ($p < 0.001$). El exceso de grasa corporal y la obesidad abdominal explicaron el 33% y 12% de la asociación entre la longitud relativa de piernas y la RI, respectivamente.

Conclusiones: Una longitud relativa de piernas “larga” se asoció a una menor RI, observándose un mayor efecto de la interacción con el grupo migrante rural-urbano. Esto sugiere que los trastornos metabólicos pueden originarse producto de la interacción entre las condiciones nutricionales en etapas tempranas y tardías de la vida.

Palabras clave: Resistencia a la insulina, longitud de piernas, migración interna.

ABSTRACT

Introduction: Insulin resistance (IR) could originate in the first years of life. We used relative leg length as a biomarker of childhood malnutrition to assess its association with IR in rural, urban, and rural-urban migrant settings.

Objective: To determine the association between relative leg length and insulin resistance (IR) in a rural, urban and rural-urban migrant population of Peruvian adults.

Methods: Cross-sectional study, analysis of secondary data from the PERU MIGRANT study. The RI was measured by the logarithm of HOMA-IR. Relative leg length was measured by dividing leg length by height, standardized to Z-scores for sex and age, and categorized as short, normal, and long. We used multiple linear regression models adjusted for sex, elderly, parental educational level, hip circumference, and physical activity, with robust estimates of variance, and explored the interaction of population groups with relative leg length categories in their association with IR. Finally, we analyze the mediation of central obesity and excess body fat in the association initially evaluated.

Results: We analyzed data from 947 participants, 52.7% women, mean age 47.7 years (SD: 11.9). Participants in the “long” relative leg length category had 43% (95% CI: 31-53%) less IR than those in the “normal” category, being this association statistically significant ($p < 0.001$). No differences in IR were observed between the participants in the “normal” and “short” categories ($p = 0.747$). The population groups interacted with the relative length of the legs in their association on the IR, verifying a greater effect of the interaction in the group of rural-urban

migrants ($p < 0.001$). Excess body fat and abdominal obesity explained 33% and 12% of the association between relative leg length and IR, respectively.

Conclusion: A "long" relative leg length was associated with lower IR values, observing a greater effect of the interaction with the rural-urban migrant group. This suggests that metabolic disorders may originate from the interaction between nutritional conditions in early and late stages of life.

Keywords: Insulin resistance, leg length, internal migration.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

La Resistencia a la Insulina (RI) es una condición anómala en el que las células principalmente del tejido de los músculos, grasa e hígado no responden adecuadamente a los niveles circulatorios normales de insulina, lo cual conduce a un aumento patológico de la glucosa en sangre (1). La RI resulta ser un problema silencioso de salud que precede generalmente a la aparición de enfermedades cardiometabólicas como la diabetes, hipertensión, aterosclerosis, entre otros (2). El nivel de RI puede ser cuantificado mediante el modelo de evaluación de la homeostasis para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) (3). Por otra parte, para medir el riesgo de enfermedad cardiometabólica relacionada a la RI, la OMS introdujo en 1998 el término síndrome metabólico (4). Al momento, no se conocen tasas globales de RI, pero se estima que la prevalencia de síndrome metabólico es de aproximadamente la cuarta parte de la población mundial (5).

En el Perú, los valores de RI, medidos por el HOMA-IR, varían entre los pobladores de zonas rurales y urbanas, por lo que se han observado cifras elevadas de HOMA-IR en el 20.8% y 38.9% de estos pobladores, respectivamente (6). El aumento de RI y su diferencia entre grupos poblacionales, están vinculados a las transiciones nutricionales, la urbanización y a la propagación de estilos de vida no saludables (7). La evidencia actual propone que las alteraciones metabólicas de la adultez pueden originarse y

rastrearse en los primeros años de vida, incluyendo el periodo intrauterino (8–10).

El vínculo entre las condiciones de la vida temprana y las alteraciones metabólicas de la adultez fue inicialmente estudiado por Hales mediante la hipótesis del fenotipo ahorrador (11). Este explica cómo un feto expuesto a carencias nutricionales prioriza el desarrollo de órganos vitales a expensas de otros para adaptarse y sobrevivir tras nacer (12). Algunos de esos cambios consisten en una menor masa celular beta pancreática, además de una menor sensibilidad a la insulina (12,13). Actualmente se sabe que estos cambios no sólo son condicionados por la nutrición materno-fetal, sino por el estado nutricional durante la infancia y que pueden traer consecuencias tardías sobre el estado metabólico en la etapa adulta (14). Dicha adaptación terminaría siendo desfavorable si el individuo adaptado a un entorno con carencias nutricionales se expone a uno enriquecido para el cual no fue programado (15). Fenómenos como las migraciones de zonas rurales a urbanas podrían simular un experimento natural en donde los migrantes son expuestos a un cambio de entornos frente a los no migrantes, los mismos que podrían dar señales de trastornos metabólicos en la etapa adulta como la obesidad y la diabetes mellitus (16).

Los mecanismos de adaptación del fenotipo ahorrador también afectarían el crecimiento del aparato musculoesquelético, siendo las piernas las más comprometidas. La longitud de las piernas durante la infancia puede variar

según los factores ambientales y nutricionales, como la lactancia materna o la ingesta de dietas energéticas, y sus efectos pueden ser rastreados durante la edad adulta (17). Así se observó en una cohorte inglesa, donde la longitud de las piernas de los adultos se asoció a la lactancia materna exclusiva y a la ingesta energética a las cuatro años (17).

La variación producida por la estatura puede ajustarse al dividir la longitud de piernas entre la estatura. Esta proporción es denominada longitud relativa de piernas y es usado para aproximarse al grado de deprivación nutricional durante los primeros años de vida (18). En los últimos años, la longitud relativa de piernas ha sido empleada en numerosos estudios. Por ejemplo, se ha encontrado una asociación inversa entre la longitud relativa de piernas y la prevalencia de síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, incluso luego del ajuste por índice de masa corporal, consumo de alcohol, tabaquismo, actividad física y sexo (19–24). La longitud relativa de piernas se muestra como una importante herramienta para estudios epidemiológicos que parten del desarrollo temprano.

La población peruana se caracteriza por estar entre las más bajas del mundo. Los adultos de sexo masculino y femenino miden 1.65 y 1.53 metros en promedio, respectivamente (25). Dicha estatura puede estar determinada no sólo por factores genéticos sino por el crecimiento durante la infancia y el entorno en el que se desarrollaron. Así lo determinó Pomeroy *et al.*, quienes también observaron que las extremidades inferiores de los niños peruanos de áreas

rurales eran más cortas en comparación a las de los niños de áreas urbanas (26). El estudio de la longitud relativa de piernas en la población peruana resulta relevante debido a la singularidad de sus características antropométricas y a la variación de sus proporciones de acuerdo con la zona donde crecieron, ya sea urbana o rural, o incluso producto de las migraciones a zonas urbanas.

En el presente estudio, utilizamos la base de datos del *PERU MIGRANT Study* para evaluar la asociación entre la longitud relativa de piernas y la resistencia a la insulina. De esta forma, intentaremos explicar cómo los individuos expuestos a desnutrición en etapas tempranas de su vida, usando como proxy la longitud relativa de piernas, pueden presentar alteraciones en su metabolismo a largo plazo, condición que los predispone a enfermedades cardiometabólicas. A su vez, el *PERU MIGRANT Study* recopila información de grupos poblacionales rurales, urbanos y migrantes rural-urbanos del Perú lo que permite analizar la interacción según dichos grupos en la asociación de interés principal. Por último, para entender el rol del exceso de grasa corporal y obesidad abdominal como marcadores de carga metabólica, se decidió evaluar su efecto mediador sobre la asociación entre la longitud relativa de piernas y la RI.

1.2. Antecedentes

1.2.1. Estudios Europeos y Asiáticos

El estudio realizado por Smith *et al.* analizó a 2512 adultos de Gales del Sur para determinar la asociación entre determinadas medidas antropométricas y riesgo cardiovascular, además de evaluar el rol mediador de la RI. Encontraron

una relación inversa entre la longitud de piernas, dividido en cuartiles, con la RI (cuartil 1: 1.43 unidades de RI vs cuartil 4: 1.22 unidades de RI, $p=0.013$). Sin embargo, en la regresión múltiple no lograron encontrar asociación significativa entre las variables de interés por lo que proponen profundizar temas ligados a la epigenética y a la nutrición y crecimiento en los primeros años de vida (27).

Un estudio realizado en 4286 mujeres de 60 a 79 años de Reino Unido utilizó diferentes componentes de la estatura adulta para determinar su asociación con resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Se midió la longitud de piernas, tronco y la razón entre ambos, mostradas en cuartiles y en incrementos de 1 desviación estándar. La longitud de piernas se asoció inversamente con la diabetes (OR 0.87, IC95%: 0.77-0.97) y log HOMA-IR (β : -0.07 IC95% -0.08, -0.05), ajustado por factores de riesgo metabólicos (28).

1.2.2. Estudios Americanos

Asao *et al.* estudiaron el perfil metabólico de adultos de 40 a 74 años incluidos en la encuesta nacional NHANES III de EEUU. Analizaron la altura, longitud de piernas y longitud relativa de piernas y su asociación con la adiposidad, HOMA-IR e intolerancia a la glucosa. Para ello, utilizaron puntajes Z específicos para sexo y raza. Una disminución en una desviación estándar (DE) de la longitud relativa de piernas se asoció significativamente con un aumento de 4 a 5% de resistencia a la insulina en los tres modelos de regresión propuestos (21).

Mueller *et al.* emplearon la base de datos del estudio longitudinal ELSA-Brasil para analizar a 15 105 brasileños de 35 a 74 años con la finalidad de determinar si la longitud relativa de piernas (Índice de longitud de piernas) se asociaba con la diabetes. Utilizaron puntajes Z estandarizados por edad y sexo, siendo posteriormente categorizada según los puntos de corte establecidos por Frisancho de ± 1.036 . Luego del ajuste por crecimiento intrauterino, edad puberal y adiposidad de adultos jóvenes, se observó que la prevalencia de diabetes era 1.26 (IC95%: 1.17 – 1.35) veces mayor en los brasileños con un índice bajo de longitud relativa de piernas, en comparación al índice normal (grupo de referencia) (20).

Precisamente, Briskiewicz *et al.* utilizaron la misma base de datos para analizar a 12 602 adultos brasileños con el fin de determinar la asociación entre la longitud relativa de piernas y bajo peso al nacer (BPN) frente al síndrome metabólico. La variable longitud relativa de piernas fue convertida a puntajes Z por sexo y edad y clasificada en tres grupos con puntos de corte de ± 1 DE. Se encontró asociación entre la corta longitud relativa de piernas y síndrome metabólico, incluso luego del ajuste de múltiples covariables, entre ellas, la edad de menarquia e IMC a los 20 años (RP: 1.4 IC95%: 1.22- 1.59) (23).

El estudio realizado por Norris *et al.* refuerza los antecedentes previamente descritos. Emplea cinco cohortes de Brasil, Guatemala, India, Filipinas y Sudáfrica con datos de 6511 adultos jóvenes. Emplearon como variables de

exposición al peso al nacer, peso actual y, peso y ganancia de peso condicional a los 24 y 48 meses de edad. Las variables de interés fueron diabetes mellitus, glucemia en ayunas y RI. Los resultados mostraron que un bajo peso al nacer y un aumento acelerado de peso después de los 48 meses, se asociaron con un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa, hiperglicemia y RI, luego de ajustar por circunferencia de cintura (29).

En México se realizó un estudio transversal con la finalidad de elegir el indicador antropométrico que mejor explique el estado nutricional durante los primeros años de vida. Se evaluaron puntajes Z de la altura total, altura en posición sedente y la longitud relativa de piernas en tres generaciones (hijas, madres y abuelas). El estudio encontró que las hijas presentaron valores más altos de longitud de piernas (r madre-hija: 0.36, $p < 0.05$; r abuela-madre: 0.33, $p < 0.05$). Los autores hipotetizan que los factores ambientales durante la infancia influyen en el estado nutricional y concluyen que la longitud relativa de piernas es el indicador antropométrico más sensible a la nutrición temprana (18).

1.2.3. Estudios Peruanos

Pomeroy *et al.* realizaron un estudio en dos subgrupos poblacionales, uno proveniente del distrito urbano de las pampas de San Juan de Miraflores en el llano de Lima, y otro proveniente de los distritos rurales de Vinchos y Santillana en las alturas de Ayacucho. El objetivo principal fue comparar las mediciones antropométricas; entre ellas, la longitud de miembros superiores,

miembros inferiores, zeugopodio (cúbito y tibia), autopodio (manos y pies), entre otros, de 447 niños de 6 meses a 14 años. Los autores buscaron determinar si las medidas antropométricas de interés explicaban mejor el efecto del estrés ambiental tal como la desnutrición e hipoxia, por medio de las siguientes hipótesis: Fenotipo ahorrador, flujo sanguíneo distal y adaptación al frío. Concluyen que la longitud del cúbito y la tibia de los niños de altura eran significativamente más cortos que los niños del llano, por lo que serían dichas longitudes más sensibles a factores de estrés ambiental, lo cual podría ser explicada mediante la hipótesis del fenotipo ahorrador (26).

1.3. Marco teórico

1.4. Mediciones antropométricas y su relación con la salud

Desde tiempos remotos se trató de explicar el estado de salud de las personas por medio de la medición de segmentos de la anatomía corporal (30). Por ello, se ha expandido el uso de marcadores antropométricos en estudios epidemiológicos por ser de fácil aplicación y contribuir a su seguimiento durante al tiempo.

Determinar de forma retroactiva el estado de salud durante la infancia ha sido un desafío importante de las ciencias epidemiológicas y el uso de marcadores antropométricos han resultado de especial interés para estudiar dicho estatus. Dentro de las mediciones antropométricas más exploradas se encuentran la estatura, la longitud de las extremidades, el peso y la distribución de la grasa (31).

1.4.1.1. Altura total o estatura

La estatura es influenciada por la carga genética y nutrición en los primeros años de crecimiento. A diferencia de las medidas relacionadas a la distribución de la grasa, la estatura se mantiene generalmente constante a lo largo de la adultez humana. Sin embargo, debido a la variabilidad del crecimiento corporal durante distintos periodos de la vida (infancia, niñez y pubertad), es poco útil su uso como biomarcador de enfermedad adulta. Por ello, se ha optado por el empleo de los componentes o segmentos corporales de la altura como la longitud del tronco y piernas para estimar el riesgo de enfermedad (30).

1.4.1.2. Longitud de piernas

La longitud de las piernas ha traído un especial interés en estudios epidemiológicos. Investigaciones han encontrado que las piernas son el principal segmento corporal responsable del rápido crecimiento durante la niñez; por lo que parece especialmente sensible a exposiciones ambientales como desnutrición, hipoxia e infecciones durante los primeros años de vida (29,32,33). En tal sentido, se describe a la longitud de piernas como el componente de la estatura que mejor se correlaciona con las medidas de dieta y estado socioeconómico durante la infancia (32).

1.4.1.3. Longitud relativa de piernas

Durante el crecimiento de los individuos, suele variar la relación entre la longitud de las piernas y la altura. Al nacer, la proporción de la longitud de

piernas sobre la altura es de 0.34 y durante la pubertad es de 0.50 (30). Esto nos indica que, hasta llegar a la pubertad, las piernas contribuyen más a la variabilidad de la estatura en comparación con otros segmentos corporales como el tronco. A partir de ahí, el crecimiento de las piernas y el tronco suele ser lineal. La proporción entre el crecimiento de las piernas y la estatura total es denominada la longitud relativa de piernas o índice de longitud de piernas, lo cual corrige parcialmente la variación de la estatura dentro de una muestra determinada. Debido a que el crecimiento de las piernas es especialmente susceptible a exposiciones ambientales en los primeros años de vida y, gracias a que esta medición puede ajustarse por la estatura total, la longitud relativa de piernas se ha propuesto como un buen marcador de las condiciones nutricionales tempranas, especialmente durante la infancia (34).

1.5. Resistencia a la insulina

1.5.1.1. Fisiología de la insulina

La insulina es una hormona polipeptídica secretada por los islotes pancreáticos de Langerhans. Se une a los receptores de la membrana plasmática de células diana para desencadenar una respuesta anabólica que permite el equilibrio del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas (1).

Dentro de las células diana, se describe la acción directa y diferenciada sobre el músculo esquelético, el hígado y los adipocitos. En el músculo esquelético se encarga de la utilización de glucosa y almacenamiento de glucógeno. En el hígado, activa la síntesis de glucógeno. En los adipocitos del tipo blanco o

uniloculares, suprime la lipólisis y promueve el transporte de glucosa y lipogénesis (1).

1.5.1.2. Fisiopatología de la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se define como el estado en el cual las células de los órganos blanco responden ineficazmente a la acción insulínica, por lo cual es necesaria una concentración superior de insulina para obtener una respuesta normal en la regulación metabólica. Como respuesta, la masa celular beta genera un estado de hiperinsulinismo compensatorio para mantener niveles normales de glucosa en sangre (35). El defecto de la masa celular beta, conjuntamente con la resistencia a la insulina, son los principales causantes de hiperglicemia y diabetes mellitus tipo 2 (36).

Los efectos de la resistencia a la insulina varían según el órgano, describiéndose los siguientes cambios fisiopatológicos (37):

- En el músculo esquelético, se produce una menor captación de glucosa y síntesis de glucógeno.
- En el tejido adiposo, se produce una reducción de la captación de glucosa mediada por la insulina. Al alterarse la supresión de la lipólisis, hay un incremento de ácidos grasos no esterificados. También existe una reducción en el catabolismo de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

- En el hígado, se origina una mayor supresión coordinada de gluconeogénesis y glucogenólisis, además de una alteración de la captación de glucosa. Hay un aumento del contenido de triglicéridos hepáticos y mayor secreción de VLDL.

1.5.1.3. Mecanismos de Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es una condición compleja, hasta el momento se desconoce con precisión los mecanismos causales. Se han propuesto algunas vías relacionadas a esta condición (38): i) Anomalías genéticas en la expresión de proteínas relacionadas con el mecanismo de acción de la insulina, ii) Desnutrición fetal, y iii) Aumento de la adiposidad abdominal.

1.5.1.4. Síndromes clínicos asociados con la Resistencia a la insulina

La diabetes tipo 2 y el Síndrome metabólico son los síndromes clínicos más comúnmente asociados a la resistencia a la insulina. Otros síndromes incluyen a la hipertensión arterial, el síndrome de ovario poliquístico, la enfermedad de hígado grado no alcohólico, la apnea obstructiva del sueño y algunos cánceres, como el cáncer de colon, endometrio y posiblemente el cáncer pancreático, de mama y de células renales.

1.5.1.5. Síndrome metabólico y Resistencia a la insulina

En 1988, Reaven introdujo el término “Síndrome X” como un conglomerado de factores de riesgo metabólicos involucrados en la enfermedad coronaria. Dentro de este grupo de factores, se incluyó a la resistencia a la insulina,

además de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, y niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL) (39). Reaven sugirió que la resistencia a la insulina también era un factor de riesgo concomitante para diabetes mellitus; por lo que en 1992, Haffner acuñó el término “Síndrome de resistencia a la insulina”, mostrando a la resistencia a la insulina como el principal agente causal del resto de componentes del síndrome (40).

En 1998, se usó por primera vez el término Síndrome metabólico por un grupo de consultores de la OMS con el fin de identificar a los factores que predisponen a morbilidad cardiovascular y diabetes mellitus (41). Hasta ese entonces, la resistencia a la insulina se mantenía como un criterio diagnóstico importante. Sin embargo, desde la introducción de los criterios del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III), no se requirió de la demostración de resistencia a la insulina per se para diagnosticar síndrome metabólico. Esto hizo que el papel y diagnóstico de la resistencia a la insulina pierda protagonismo durante años (42). Sin embargo, su uso en investigación se ha mantenido vigente, principalmente en la evaluación epidemiológica de las enfermedades crónicas no transmisibles.

1.5.1.6. Métodos clínicos de medición de la resistencia a la insulina

Debido a que la RI es un mecanismo importante en la etiopatogenia de enfermedades cardiometabólicas, es importante medirla, incluso si el sujeto aún no muestra manifestaciones clínicas de enfermedad (35). La

hiperinsulinemia puede persistir elevada por largo tiempo, lo cual aumenta el riesgo de patologías relacionadas.

1.5.1.6.1. Métodos Directos

Se describen dos métodos generales: El enfoque del modelo mínimo y la pinza euglicémica hiperinsulinémica o técnica de pinzamiento de glucosa. La Pinza euglicémica hiperinsulinémica es el método estándar de oro. Mide los efectos de la insulina sobre las concentraciones de glucosa, proporcionando información significativa sobre la detección precoz de resistencia a la insulina (43). Requiere de la infusión de insulina, la toma repetida de muestras de sangre durante 3 horas y el ajuste continuo de la infusión de glucosa (36).

Si bien es cierto, estas técnicas permiten una estimación directa de la RI, son muy costosas, invasivas y complejas. Esto hace que su uso en estudios epidemiológicos sea poco eficiente, por lo que es necesaria la investigación y empleo de marcadores indirectos sustitutos (35).

1.5.1.6.2. Métodos indirectos

1.5.1.6.2.1. Test de tolerancia oral a la glucosa (OGTT)

Es un método indirecto que proporciona datos relacionados al aclaramiento de la glucosa, posterior a la ingesta de una solución estándar con 75 gramos de glucosa. Los niveles de glucosa se miden a los 0, 30, 60 y 120 minutos. A pesar de ser un método muy usado en la

práctica clínica, proporciona datos relacionados a la tolerancia, más no a la resistencia (44). A pesar de ello, sus valores pueden ser convertidos en valores de resistencia a la insulina mediante algoritmos algebraicos utilizados por otros marcadores, mencionados posteriormente.

1.5.1.6.2.2. Modelo de homeostasis (HOMA)

Esta herramienta aprovecha la relación dinámica que hay entre la insulina y la glucosa mediante ecuaciones no lineales que permiten determinar la resistencia a la insulina y función de las células beta pancreáticas (3).

i) HOMA1 (Modelo original)

Es una ecuación matemática simple de las concentraciones de insulina y glucosa que usa constantes de normalización. Las fórmulas de su cálculo son las siguientes:

$$\text{HOMA1-IR: Insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Glucosa (mmol/L)} / 22.5$$

$$\text{HOMA1-\%B: } (20 \times \text{Insulina } (\mu\text{U/mL})) / (\text{Glucosa (mmol/L)} - 3.5)$$

ii) HOMA2 (Modelo computarizado)

Este modelo considera las alteraciones de resistencia relacionadas con el metabolismo de glucosa hepática y periférica. Además, incluye niveles de proinsulina en la generación del modelo. Determina la sensibilidad a la insulina (%S) y la función de las células beta (%β). Resulta útil para la evaluación de la resistencia a la insulina absoluta y la función de las células beta en estudios clínicos y epidemiológicos.

1.6. Justificación del estudio

El Perú se encuentra en un periodo de transición epidemiológica, por lo que el reporte de muertes relacionadas a las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) se hace cada vez más frecuente, no sólo en áreas urbanas sino rurales (45). El desarrollo de dichas ECNT en los adultos puede iniciarse y condicionarse según los factores nutricionales y ambientales a los que fueron expuestos durante los primeros años de vida (15). En tal sentido, toma mayor relevancia el cuidado nutricional en los primeros mil días de vida, un término actualmente utilizado con el propósito de resguardar el bienestar y la salud de las personas adultas (46). Por lo tanto, pequeños cambios o intervenciones de salud en el periodo prenatal y post natal temprano podrían amplificar su impacto sobre el riesgo de ECNT a largo plazo.

En el presente estudio empleamos como variable principal a la longitud relativa de piernas, un biomarcador de nutrición infantil. Estudiar a la longitud relativa de piernas resulta útil, ya que puede representar una “radiografía del estado nutricional infantil” en personas adultas, además de ser una medida de fácil aplicación y seguimiento (31). Hasta el momento, son pocos los estudios que han analizado a la longitud de piernas como predictor del estado metabólico de los adultos en el contexto latinoamericano. Resultaría interesante evaluar la asociación entre la longitud de piernas y la resistencia a la insulina en adultos peruanos, ya que no se conoce cómo pueda resultar dicha asociación en una población que ha estado históricamente expuesta a desnutrición infantil (26) y

cuya altura promedio de sus adultos es una de las más pequeñas del mundo (25). Al comprobarse la asociación entre la longitud relativa de piernas y la RI, se reforzaría la importancia de los primeros mil días de vida como factor vinculado al estado metabólico de los adultos y, por lo tanto, sobre el riesgo de ECNT.

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

- Determinar la asociación entre la longitud relativa de piernas y la resistencia a la insulina en una población rural, urbana y migrante rural-urbana de adultos peruanos.

2.2. Objetivos secundarios

- Evaluar la modificación de efecto de los grupos poblacionales rural, urbano y migrante rural-urbano sobre la asociación entre la longitud relativa de piernas y la resistencia a la insulina de adultos peruanos.
- Evaluar la mediación de la obesidad abdominal y exceso de grasa corporal en la asociación entre la longitud relativa de piernas y la resistencia a la insulina en una población rural, urbana y migrante rural-urbana de adultos peruanos.

III. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio.

Se realizó un estudio transversal analítico utilizando datos antropométricos y de HOMA-IR del estudio PERU MIGRANT.

PERU MIGRANT es un estudio transversal realizado entre el 2007 y 2008 cuyo objetivo fue determinar las diferencias entre los perfiles de riesgo cardiovascular en grupos sociodemográficos rurales, urbanos y migrantes rural-urbanos. Otros detalles del estudio se encuentran publicados en otro artículo para referencia (47).

3.2. Población

La población de estudio estuvo conformada por los mismos que se encuentran definidos en el protocolo del estudio PERU MIGRANT. La población del estudio PERU MIGRANT estuvo conformada por tres grupos sociodemográficos:

- Habitantes de las zonas rurales, quienes nacieron en Ayacucho y residían en San José de Secce (Huanta, Ayacucho).
- Habitantes de zonas urbanas, quienes nacieron y residían en la localidad periurbana de las pampas de San Juan de Miraflores (Lima, Perú)
- Migrantes rural-urbanos, quienes nacieron en Ayacucho y residían para ese entonces en las pampas de San Juan de Miraflores.

3.3. Criterios de selección

3.3.1. Criterios de inclusión

Se analizaron a los participantes de ambos sexos incluidos en la base de datos original del estudio madre PERU MIGRANT que contaron con datos antropométricos y laboratoriales (insulina y glucosa en ayunas).

3.3.2. Criterios de exclusión

En el presente estudio se excluyeron a los participantes con auto reporte de diagnóstico de diabetes mellitus por un médico. Esto debido a que la ingesta oral o uso parenteral de medicamentos antidiabéticos afectaría directamente sobre los valores basales de glucosa y con ello, sesgar el valor de HOMA-IR

3.4. Tamaño de muestra, muestreo y potencia estadística

La muestra estuvo conformada inicialmente por 970 participantes de ambos sexos que contaron con datos antropométricos y de laboratorio (insulina y glucosa en ayunas). Posteriormente, se excluyó a 23 participantes (2.4%) con auto reporte de diabetes mellitus diagnosticado por un médico, siendo la muestra final de 947 participantes.

Mediante el programa estadístico Epidat v.4.2, se calculó la potencia estadística para la comparación de dos medias independientes. Para ello, se utilizaron los datos de un estudio de referencia (27), donde se reportan medias independientes de HOMA-IR en grupos de longitud relativa de piernas

pertenecientes al cuartil 1 (media: 1.23, DE: 0.04) y 4 (media: 1.45, DE: 0.04). La potencia estadística resultante fue de 100%. Esta cifra correspondió al 95.8% del total de observaciones del estudio primario PERU MIGRANT (n=989).

3.5. Operacionalización de variables

Respecto a la construcción de las principales variables del estudio:

3.5.1. Resistencia a la insulina

La variable dependiente resistencia a la insulina fue evaluada mediante el modelo de homeostasis (HOMA2-IR) en el estudio primario. Los datos de HOMA2-IR fueron calculados a partir de los niveles séricos en ayunas de glucosa (mg/dL) e insulina (mUI/mL) utilizando la calculadora Oxford HOMA disponible en el enlace web de la *Diabetes Trials Unit* (48). Dicha herramienta permite valorar la función de las células beta (%B) y la sensibilidad de la insulina (%S), y su aplicación ha demostrado ser de importante uso clínico y epidemiológico. Expertos recomiendan el uso del HOMA2-IR para evaluar la resistencia absoluta ya que, a comparación de su antecesor HOMA1-IR, utiliza modelos no lineales corregidos por datos de insulina más actuales (3). Debido a su distribución no normal y, a la falta de linealidad y homocedasticidad del HOMA-IR con el resto de covariables, se optó por realizar una transformación logarítmica de la variable.

3.5.2. Longitud relativa de piernas

La variable independiente fue la longitud relativa de piernas, la cual se calculó al dividir la longitud de piernas sobre la estatura total y, posteriormente multiplicado por 100. La longitud de piernas se calculó restando la longitud de tronco de la estatura total. A su vez, la longitud del tronco se calculó restando la altura de un taburete estándar de la altura en posición sedente (ver Gráfico 1). Las mediciones antropométricas se realizaron tomando en consideración métodos estandarizados (31). Se midió la estatura total y sedente al 0.1 cm más cercano usando un estadiómetro estándar. La estatura en posición sedente fue obtenida con los participantes sentados erectamente sobre un taburete estándar para los grupos que habitaban en Lima y Ayacucho, con una altura aproximada de 44 y 38.8 centímetros, respectivamente.

Con el fin de estandarizar la longitud relativa de piernas, se usaron puntajes Z según el sexo y edad (30 a 44 años, 45 a 60 años y 60 años a más). Según las recomendaciones de Frisancho (31), se categorizó como normal a aquellos con puntajes Z entre +1.036 y -1.036, como corto a aquellos con puntajes menores a -1.036 y como largo a los que tuvieron puntajes mayores/iguales a +1.036 .

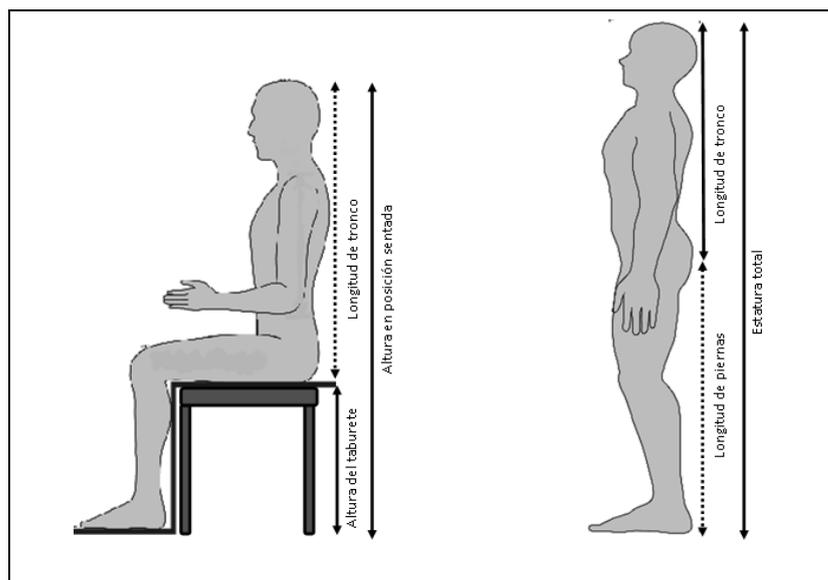


Gráfico 1. Mediciones antropométricas relacionadas al cálculo de la longitud relativa de piernas. Asociación entre la longitud relativa de piernas y la resistencia a la insulina en una población rural, urbana y migrante rural-urbana del Perú.

3.5.3. Otras covariables

El resto de covariables se listan en el siguiente cuadro:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Tipo y escala de medición
Grupo poblacional	Grupo de personas que comparten similares características sociales y un espacio determinado.	Grupo poblacional con características socio-demográficas similares, estratificados por el estado migratorio: rural, urbano y migrante.	Rural. Urbano. Migrante.	Categoríc a politómic a nominal.

Obesidad abdominal	Acumulación excesiva de tejido adiposo intraabdominal o visceral (49).	Razón entre la circunferencia (perímetro) de cintura y la circunferencia (perímetro) de cadera.	Hombres: Cintura-Cadera >0.9. Mujeres: Cintura-Cadera >0.85 (49).	Catagórica a dicotómica nominal.
Exceso de grasa corporal	Exceso de tejido adiposo que forma parte de la composición corporal total.	Porcentaje de grasa corporal total calculada mediante la ecuación SIRI que emplea los valores de densidad corporal, calculada según la fórmula de Durnin-Womersley que utiliza los valores de cuatro pliegues cutáneos (suprailíaco, subescapular, bicipital y tricipital) (50).	Sí: Porcentaje de grasa corporal \geq 25% en varones y \geq 33% en mujeres. No: Porcentaje de grasa corporal < 25% en varones y < 33% en mujeres (51).	Catagórica a dicotómica nominal.
Sexo	Sexo.	Género masculino o femenino.	Masculino. Femenino.	Catagórica a dicotómica nominal.
Educación parental.	Nivel educativo alcanzado por los padres.	Mayor nivel educativo combinado alcanzado por las madres y padres de los	Ninguno. Primaria incompleta. Primaria completa.	Catagórica a politómica ordinal.

		participantes, según encuesta.		
Circunferencia de cadera.	Máxima circunferencia (perímetro) sobre las caderas.	Medida antropométrica que comprende el perímetro máximo de las nalgas, medido en centímetros. Categorizado en terciles basados en los datos del estudio.	Tercil bajo Tercil medio Tercil alto	Catagórica a politómica ordinal.
Adulto mayor.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento, mayor o igual a 60 años.	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y la fecha de encuesta, categorizada en mayores y menores a 60 años.	Sí: ≥ 60 años. No: < 60 años.	Catagórica a dicotómica nominal
Actividad física	Toda forma de ejercicio o movimiento del cuerpo que requiere de energía.	Actividad física medido según la escala IPAQ (52).	Baja: al menos 150 min/MET por semana. Moderada: al menos 600 min/MET por semana. Alta: al menos 3000 min/MET por semana.	Catagórica a politómica ordinal.

Hiper-colesterolemia.	Niveles elevados de colesterol sanguíneo.	Valor de colesterol en muestras de suero mayor a 200 mg/dL (53).	Sí: Colesterol sérico \geq 200 mg/dL. No: Colesterol sérico $<$ 200 mg/dL.	Catagórica a dicotómica nominal
Hábito tabáquico.	Frecuencia del consumo de cigarrillos hechos de tabaco.	Frecuencia del consumo de cigarrillos en los últimos 6 meses por auto reporte (54).	Nunca: Niega haber fumado en su vida o haberlo hecho de forma experimental. Fumador antiguo: Reporte de haber fumado al menos 1 cigarrillo al día previo a los últimos 6 meses. Fumador actual: Reporte de haber fumado al menos 1 cigarrillo al día en los últimos 6 meses.	Catagórica a politómica ordinal.
Nivel socioeconómico.	Posición de un individuo en una escala multidimensional que considera	Según índice de riqueza (citar), basado en el ingreso familiar,	Alto: Tercer tercil. Medio: Segundo tercil.	Catagórica a politómica ordinal.

	aspectos sociales y económicos.	instalaciones domésticas y posesión de activos. Categorizado en terciles.	Bajo: Primer tercil.	
--	---------------------------------	---------------------------------------------------------------------------	----------------------	--

3.6. Procedimientos y técnicas

Al ser un estudio secundario, los procedimientos consistieron en el procesamiento y limpieza de los datos del estudio madre.

La base de datos del estudio PERU MIGRANT es de acceso libre y se encuentra disponible en el siguiente enlace: https://figshare.com/articles/PERU_MIGRANT_Study_Baseline_dataset/3125005 (55).

La base de datos se descargó en formato de archivos de datos (.dta), y se analizó en el programa estadístico stata versión 17.0. Se procedió a seleccionar las variables a incluir en el estudio y se realizó un análisis exploratorio de las variables descritas en el cuadro de operacionalización de variables (Ver la sección 3.5). Se eliminaron las observaciones que contenían datos faltantes de medidas antropométricas (7/989) y laboratoriales (12/989). También se discriminaron de la base de datos final a aquellas observaciones de personas que manifestaron haber sido diagnosticadas de diabetes mellitus por un médico (23/989), según lo descrito en los criterios de exclusión del presente estudio (Ver la sección 3.3.2). No se detectaron datos extremos en el análisis inicial. En el Anexo 1 se presenta el código utilizado para el procesamiento de la data.

3.7. Consideraciones éticas

Esta investigación corresponde a un análisis secundario de una base de datos primaria, por lo que no se tuvo contacto directo con alguno de los sujetos analizados. Los posibles riesgos para los sujetos del análisis son mínimos y están relacionados principalmente a una brecha en la confidencialidad.

El presente estudio se registró en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT) con número de inscripción 203412, y cuenta con la autorización otorgada por el Comité de Ética de la UPCH (CIE-UPCH) previa a su ejecución (constancia 559-33-20, ver Anexo 2).

3.8. Plan de análisis

Para describir las características de los participantes, utilizamos medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico) de acuerdo con la distribución de las variables numéricas. En el caso de las variables categóricas, utilizamos frecuencias y porcentajes para describir sus resultados. Presentamos los promedios de las principales medidas antropométricas de composición corporal según categoría de longitud relativa de piernas. Para detectar diferencias entre grupos, empleamos la prueba F de ANOVA y Kruskal Wallis de acuerdo con la distribución de las medidas de composición corporal.

Para evaluar la fuerza y la dirección de la asociación entre los grupos de la longitud relativa de piernas y la RI, empleamos modelos de regresión lineal simple y múltiple. Las covariables introducidas en el modelo de regresión múltiple fueron sexo, adulto mayor, nivel educativo de los padres, circunferencia de cadera y nivel de actividad física. Evaluamos el cumplimiento de los supuestos de regresión lineal para cada covariable. El HOMA-IR fue transformado a su logaritmo natural (\log HOMA-IR) para corregir su distribución. Para mejorar la heterocedasticidad de los modelos de regresión lineal, empleamos estimaciones robustas de varianza. Los puntajes Z de la longitud relativa de piernas también fueron introducidos de forma independiente dentro del modelo de regresión múltiple. Los resultados del análisis de regresión múltiple fueron expresados como β exponenciados (e^{β_1}) para mejorar la interpretación de los resultados en base a cocientes de medias geométricas. Evaluamos la interacción entre las categorías de la longitud relativa de piernas (corta, normal y larga) y los grupos poblacionales rural, migrante y urbano. Mostramos las medias marginales predichas de la regresión lineal en función al \log HOMA-IR, ajustadas por las covariables del modelo de regresión final, para determinar los efectos simples de la interacción.

Por último, analizamos la mediación de la obesidad abdominal y exceso de grasa corporal mediante el *método de estimación de efectos de mediación causal* descrito por Imai *et al.* para desenlaces continuos (56). Dicho análisis consistió en el modelamiento entre la exposición (longitud relativa de piernas)

y mediador (obesidad abdominal/exceso de grasa corporal) para el cálculo del efecto directo de la mediación; y el modelamiento del efecto total de la exposición (longitud relativa de piernas) y el desenlace (log-HOMAIR), incluyendo al mediador en el modelo de regresión. La diferencia entre el efecto total y efecto directo correspondió al efecto promedio de la mediación, que al dividirlo entre el efecto total y multiplicarlo por 100, se obtuvo el porcentaje total del efecto mediador para cada variable mediadora.

Para todos los casos, se consideró un nivel de significancia de 5%. Se reportaron intervalos de confianza al 95%.

IV. RESULTADOS

Analizamos datos de un total de 947 participantes, de los cuales el 52.7% fueron mujeres, la edad promedio fue de 47.7 ± 11.9 años, siendo el 14.9% adultos mayores. Se observó que el 60% de los participantes perteneció al grupo migrante, mientras que el 40% restante se dividió en partes iguales entre los grupos rural y urbano. La longitud de piernas promedio fue de 71.2 ± 5.4 cm, y la estatura promedio total de los participantes fue de 154.3 ± 8.0 cm. El 75% presentó obesidad abdominal y el 67.6%, exceso de grasa corporal. Por otro lado, encontramos que la mediana de la resistencia a la insulina medido por el HOMA-IR fue de 0.76 unidades. Respecto a las características de la muestra estudiada por grupo poblacional, se observa que los pobladores rurales eran en promedio 2 cm más pequeños que los migrantes y 4 cm más pequeños que los urbanos. Sin embargo, los pobladores rurales presentaron piernas relativamente más largas que el resto, perteneciendo el 63.7% a la categoría “larga” de longitud relativa de piernas, mientras que el 2.7% y 0.9% de los pobladores urbanos y migrantes rural-urbanos pertenecieron a dicha categoría (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la muestra estudiada total y por grupo poblacional rural, migrante y urbano. PERU MIGRANT, 2007-2008.

Características	Total [‡] n=947 N(%)	Rural n= 190 N(%)	Migrante n= 568 N(%)	Urbano n= 189 N(%)
Sexo				
Femenino	499 (52.7)	99 (52.1)	298 (52.5)	102 (54.0)
Masculino	448 (47.3)	91 (47.9)	270 (47.5)	87 (46.0)
Adulto mayor				
No	806 (85.1)	157 (82.6)	489 (86.1)	160 (84.7)
Sí	141 (14.9)	33 (17.4)	79 (13.9)	29 (15.3)

Educación materna				
Ninguno	567 (59.9)	140 (84.9)	392 (78.6)	35 (20.8)
Primaria incompleta	112 (11.8)	20 (12.1)	62 (12.4)	30 (17.9)
Primaria completa	153 (16.2)	5 (3.0)	45 (9.0)	103 (61.3)
Educación paterna				
Ninguno	250 (26.4)	76 (51.7)	166 (38.2)	8 (5.6)
Primaria incompleta	207 (21.9)	46 (31.3)	141 (32.5)	20 (14.9)
Primaria completa	267 (28.2)	25 (17.0)	127 (29.3)	115 (80.4)
Glucosa en ayunas (mg/dL)*	86.0 (79.0 - 91.0)	79.5 (74 - 87)	86 (80-91.5)	88 (83 - 95)
Insulina (mcU/mL)*	6.0 (3.4 - 9.9)	2.45 (1.1 - 4.8)	6.7 (4.3 - 10.2)	8.5 (5.2 - 13)
Nivel de actividad física				
Baja	245 (25.9)	4 (2.1)	168 (30.0)	73 (38.8)
Moderada	275 (29.0)	8 (4.2)	202 (36.0)	65 (34.6)
Alta	419 (44.2)	178 (93.7)	191 (34.0)	50 (26.6)
Hábito tabáquico				
No fumador	780 (82.4)	176 (92.6)	476 (83.8)	128 (67.7)
Fumador antiguo	61 (6.4)	3 (1.6)	35 (6.2)	23 (12.2)
Fumador actual	106 (11.2)	11 (5.8)	57 (10.0)	38 (20.1)
Obesidad abdominal				
No	232 (25.0)	100 (53.5)	93 (16.4)	39 (20.7)
Sí	710 (75.0)	87 (46.5)	474 (83.6)	149 (79.3)
Exceso de grasa corporal				
No	297 (31.4)	148 (79.1)	122 (21.7)	27 (14.4)
Sí	640 (67.6)	39 (20.9)	440 (78.3)	161 (85.6)
Estatura (cm)**	154.3 ± 8.0	152.3 ± 7.5	154.2 ± 7.7	156.5 ± 9.0
Longitud del tronco (cm)**	83.1 ± 5.2	77.9 ± 5.4	84.1 ± 4.0	85.6 ± 4.7
Longitud de piernas (cm)**	71.2 ± 5.4	74.5 ± 5.8	70.1 ± 4.7	71.0 ± 5.5
Longitud relativa de piernas (%) **	46.1 ± 2.3	48.9 ± 2.7	45.4 ± 1.5	45.3 ± 1.7
Longitud relativa de piernas (categorías)				
Corta	89 (9.4)	8 (4.2)	54 (9.5)	27 (14.3)
Normal	727 (76.8)	61 (32.1)	509 (89.6)	157 (83.0)
Larga	131 (13.8)	121 (63.7)	5 (0.9)	5 (2.7)
Resistencia a la insulina (HOMA-IR) *	0.76 (0.43 - 1.27)	0.31 (0.14 - 0.59)	0.86 (0.55 - 1.31)	1.1 (0.67 - 1.67)

‡ Algunos valores pueden no sumar 947 debido a datos perdidos.

* Mediana (p25-p75).

** Media (desviación estándar).

En la Tabla 2 mostramos las medias de las principales medidas antropométricas de composición corporal según cada categoría de la longitud relativa de piernas. La media del índice de masa grasa en aquellos de la categoría “corta” de longitud relativa de piernas ($9.86 \pm 3.93 \text{ Kg/m}^2$) fue mayor a la categoría “normal” ($9.07 \pm 3.45 \text{ Kg/m}^2$, $p=0.043$) y a la categoría “larga” ($6.28 \pm 2.69 \text{ Kg/m}^2$, $p<0.001$). También encontramos que la media del índice de masa libre de grasa fue superior en quienes pertenecieron a la categoría “corta” de longitud relativa de piernas ($p<0.001$); sin embargo, no observamos diferencias entre los que pertenecieron a la categoría normal ($17.65 \pm 2.20 \text{ Kg/m}^2$) y larga ($17.41 \pm 1.94 \text{ Kg/m}^2$) ($p=0.225$). La medida de los pliegues cutáneos, peso, índice de masa corporal y perímetro de cadera y cintura fueron menores en aquellos de la categoría “larga” de longitud relativa de piernas ($p<0.001$) en comparación al resto.

En la tabla 3 se describen las medianas de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) por cada categoría de las características de interés. Además, se puede observar correlación inversa entre los puntajes Z de la longitud relativa de piernas y resistencia a la insulina ($\rho = -0.25$, $p<0.001$). La mediana de RI en aquellos en la categoría “larga” de longitud relativa de piernas fue significativamente menor respecto a la categoría “normal” y “corta” (0.32 vs 0.81 vs 0.85, $p<0.001$). Sin embargo, no se observó diferencia estadística de RI entre estas dos últimas categorías ($p=0.444$). La correlación de la longitud relativa de piernas con el índice de masa grasa ($r_s=0.70$) fue mayor a la correlación con el índice de masa libre de grasa ($r_s = 0.22$). Respecto al resto

de características, las mujeres, los adultos mayores y quienes presentaron hipercolesterolemia, tuvieron valores significativamente mayores respecto a su contraparte ($p < 0.001$). Quienes presentaron obesidad abdominal (0.89 vs 0.45, $p < 0.001$) y exceso de grasa corporal (1.00 vs 0.36, $p < 0.001$) también mostraron valores de RI significativamente mayores en comparación a aquellos que no presentaron dichas condiciones.

Tabla 2. Medidas antropométricas de composición corporal según categoría de longitud relativa de piernas.

Medidas antropométricas de composición corporal	Total	Longitud relativa de piernas			Corta vs normal (Valor p)	Normal vs larga (Valor p)	Corta vs larga (Valor p)
		Corta	Normal	Larga			
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)			
Altura (cm)	154.30 ± 8.03	151.56 ± 7.10	154.97 ± 8.06	152.44 ± 7.78	<0.001*	0.002	1.000
Peso (Kg)	63.15 ± 12.11	66.10 ± 11.93	64.24 ± 12.08	55.07 ± 8.83	0.049**	<0.001**	<0.001**
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	26.49 ± 4.58	28.76 ± 8.34	26.73 ± 4.53	23.66 ± 3.16	<0.001**	<0.001**	<0.001**
Masa grasa (Kg)	20.65 ± 7.99	22.38 ± 8.34	21.55 ± 7.76	14.48 ± 6.04	0.20**	<0.001**	<0.001**
Índice de masa grasa (Kg/m ²)	8.76 ± 3.55	9.86 ± 3.93	9.07 ± 3.45	6.28 ± 2.69	0.043**	<0.001**	<0.001**
Masa libre de grasa (Kg)	42.49 ± 7.70	43.74 ± 7.83	42.65 ± 7.78	40.72 ± 6.89	0.614*	0.025*	0.013*
Índice de masa libre de grasa (Kg/m ²)	17.74 ± 2.21	18.93 ± 2.27	17.65 ± 2.20	17.41 ± 1.94	<0.001*	0.225*	<0.001*
Sumatoria de los pliegues del torso (cm)	44.15 ± 17.78	47.72 ± 17.47	46.50 ± 16.53	28.60 ± 16.95	1.000*	<0.001*	<0.001*
Sumatoria de los pliegues de las extremidades (cm)	32.26 ± 19.27	37.03 ± 22.70	34.20 ± 19.06	18.27 ± 9.55	0.288**	<0.001**	<0.001**
Perímetro de cintura (cm)	86.32 ± 11.32	89.35 ± 11.09	87.44 ± 11.07	77.94 ± 8.97	<0.042**	<0.001**	<0.001**
Perímetro de la cadera (cm)	93.91 ± 8.63	95.98 ± 9.12	94.61 ± 8.61	88.47 ± 6.02	<0.079**	<0.001**	<0.001**
Índice cintura cadera (unidades)	0.92 ± 0.07	0.93 ± 0.07	0.92 ± 0.07	0.88 ± 0.07	1.000*	<0.001*	<0.001*

* ANOVA

** Kruskal Wallis

Tabla 3. Características asociadas a la resistencia a la insulina en el análisis bivariado.

Características	HOMA-IR	p*
	n=947 Mediana (p25-p75)	
Sexo		<0.001
Femenino	0.93 (0.57-1.50)	
Masculino	0.64 (0.32-1.02)	
Adulto mayor		<0.001
No	0.80 (0.45-1.31)	
Sí	0.59 (0.37-1.09)	
Grupo poblacional		<0.001
Rural	0.31 (0.14-0.59)	
Migrante	0.86 (0.55-1.31)	
Urbano	1.10(0.67-1.67)	
Nivel educativo de los padres		<0.001
ninguno	0.69 (0.39-1.12)	
primaria incompleta	0.74 (0.43-1.20)	
primaria completa o más	0.94 (0.57-1.61)	
Nivel socioeconómico		<0.001
Tercil 1	0.50 (0.23-0.93)	
Tercil 2	0.95 (0.59-1.42)	
Tercil 3	0.86 (0.58-1.37)	
Hipercolesterolemia		<0.001
No	0.66 (0.36-1.14)	
Sí	1.00 (0.65-1.54)	
Nivel de actividad física		<0.001
Bajo	0.97 (0.62-1.51)	
Moderado	0.86 (0.57-1.43)	
Alto	0.60 (0.29-1.04)	
Hábito tabáquico		0.063
No fumador	0.75 (0.41-1.26)	
Fumador antiguo	0.82 (0.65-1.26)	
Fumador actual	0.84 (0.51-1.42)	
Obesidad abdominal		<0.001
No	0.45 (0.22-0.70)	
Sí	0.89 (0.56-1.43)	
Exceso de grasa corporal		<0.001
No	0.36 (0.19-0.65)	
Sí	1.00 (0.64-1.52)	
Índice de masa grasa	0.70 **	<0.001
Índice de masa libre de masa	0.22 **	<0.001
Longitud relativa de piernas		<0.001
Normal	0.85 (0.52-1.35)	
Corto	0.81 (0.51-1.47)	
Largo	0.32 (0.17-0.63)	

Longitud relativa de piernas (puntaje Z) -0.25 ** <0.001

* Mann-Whitney para variables dicotómicas y Kruskal Wallis para variables politómicas.

** Coeficiente de correlación de Spearman (r_s)

En la tabla 4 observamos los valores de los β_1 exponenciados calculados mediante los modelos de regresión lineal simple y múltiple. La media geométrica de RI de los participantes de la categoría “larga” de longitud relativa de piernas fue 64% (IC95%: 56-71%, $p < 0.001$) menor que la categoría “normal”. Este valor pasó a ser 43% (IC95%: 31-53%, $p < 0.001$) luego del ajuste por las variables confusoras, mientras que no se observamos diferencias entre los de la categoría normal y corta ($p = 0.747$). Al utilizar a la longitud relativa de pierna como variable numérica dentro del modelo de regresión múltiple, se observó que la media geométrica de la RI disminuía 13% (IC95%: 8-18%) por cada aumento de un puntaje Z de longitud relativa de piernas, luego del ajuste por variables confusoras.

Tabla 4. Asociación entre la longitud relativa de piernas (puntajes Z y por categorías) y la resistencia a la insulina.

Características	Análisis bivariado			Regresión múltiple*			Regresión múltiple**		
	e^{β_1}	IC 95%	p	e^{β_1}	IC 95%	p	e^{β_1}	IC 95%	p
Sexo									
Masculino	Ref.			Ref.			Ref.		
Femenino	1.68	1.49 - 1.90	<0.001	1.34	1.22 - 1.48	<0.001	1.32	1.19 - 1.46	<0.001
Adulto mayor									
No	Ref.			Ref.			Ref.		
Sí	0.74	0.61 - 0.89	0.001	0.86	0.74 - 0.99	0.141	0.84	0.72 - 0.97	0.020
Nivel educativo de los padres									
Sin educación	Ref.						Ref.		
Primaria incompleta	1.19	1.02 - 1.39	0.029	1.14	1.01 - 1.29	0.032	1.12	0.99 - 1.27	0.066
Primaria completa a más	1.63	1.42 - 1.86	<0.001	1.20	1.09 - 1.33	<0.001	1.20	1.08 - 1.33	<0.001
Circunferencia de cadera (terciles)									
Tercil 1	Ref.			Ref.			Ref.		
Tercil 2	2.06	1.80 - 2.36	<0.001	1.74	1.53 - 1.97	<0.001	1.77	1.56 - 2.01	<0.001
Tercil 3	4.08	3.57 - 4.66	<0.001	2.96	2.61-3.35	<0.001	3.02	2.66 - 3.42	<0.001
Actividad física									
Alta	Ref.			Ref.			Ref.		
Moderada	1.75	1.52 - 2.01	<0.001	1.14	1.02 - 1.27	0.025	1.20	1.07 - 1.34	0.001

Baja	1.94	1.70 - 2.23	<0.001	1.30	1.16 - 1.45	<0.001	1.36	1.21 - 1.52	<0.001
Longitud relativa de piernas (categorías)									
Normal (+/- 1 puntaje Z)	Ref			Ref			-		
Corto (< -1 puntaje Z)	1.04	0.85 - 1.26	0.716	0.98	0.84 - 1.13	0.747	-	-	-
Largo (> 1 puntaje Z)	0.36	0.29 - 0.44	<0.001	0.57	0.47 - 0.69	<0.001	-	-	-
Longitud relativa de piernas (puntaje Z)	0.72	0.67 - 0.77	<0.001	-	-	-	0.87	0.82 - 0.92	<0.001

*Modelo de regresión múltiple que incluye las categorías de la longitud relativa de piernas.

** Modelo de regresión múltiple que incluye al puntaje Z de longitud relativa de piernas.

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Analizamos la interacción de la longitud relativa de piernas y los grupos poblacionales mediante la evaluación de predicciones lineales ajustadas de la RI (ver Figura 1). En la figura observamos los valores de las medias marginales predichas, representando los efectos simples de la longitud relativa de piernas en cada categoría del grupo poblacional. La mayor diferencia de medias marginales predichas se observó en el grupo migrante, entre quienes pertenecieron a la categoría normal y larga (-0.21 vs -0.65, respectivamente). La interacción fue significativa ($p < 0.001$) entre el grupo urbano y todas las categorías de la longitud relativa de piernas (corta, normal y largo). En el grupo migrante, la interacción con la categoría normal de longitud relativa de piernas fue significativa ($p < 0.001$), mas no en la categoría larga (0.059) y corta (0.085).

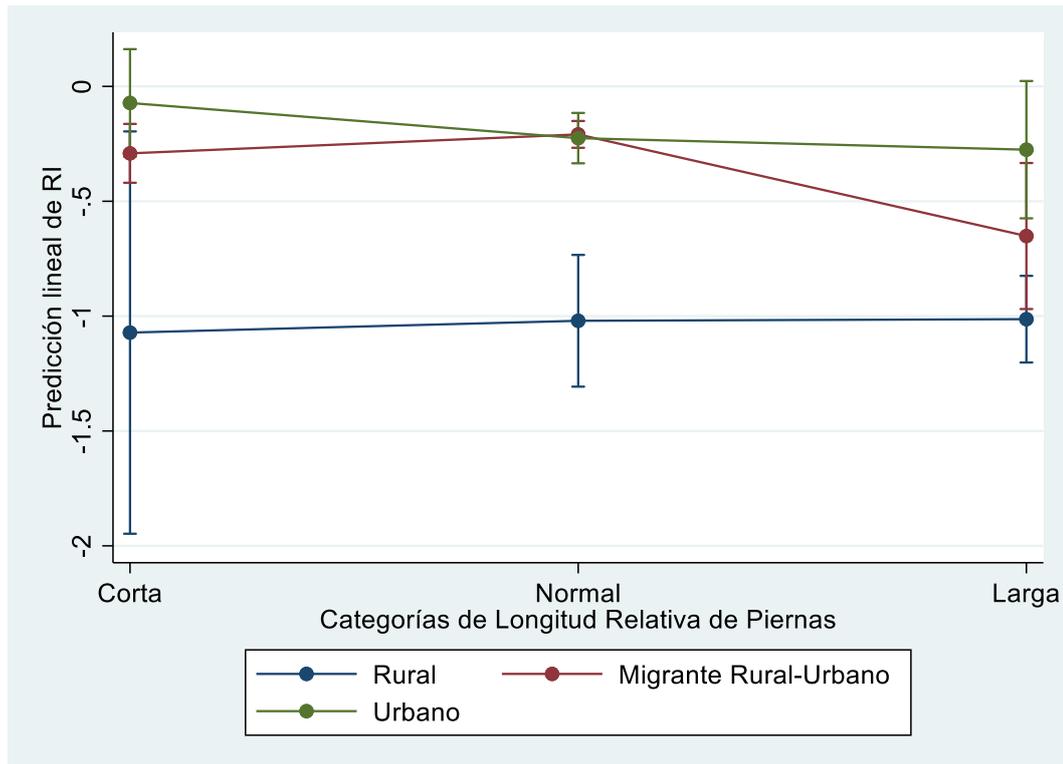


Figura 1. Medias marginales predichas para la resistencia a la insulina (log HOMA-IR) según categorías de la interacción entre la longitud relativa de piernas y los grupos poblacionales rural urbano y migrante rural-urbano.*Estimados ajustados por sexo, adulto mayor, nivel educativo de los padres, circunferencia de cadera y actividad física.

Por último, evaluamos el efecto mediador de la obesidad abdominal y el exceso de grasa corporal sobre la asociación encontrada entre la longitud relativa de piernas y RI. Observamos que el 12% del efecto encontrado estuvo mediado por la obesidad abdominal. De la misma forma, observamos una mediación indirecta del exceso de grasas corporal, proporcionando una mediación de 33% sobre la asociación principal (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis de mediación de la obesidad abdominal y exceso de grasa corporal en la asociación entre la longitud relativa de piernas en la resistencia a la insulina.

Variable Mediadora	Efecto directo		Efecto total †		Proporción de la mediación
	Media	IC95%	Media	IC 95%	
Obesidad abdominal	-0.14	-0.21 a -0.08	-0.16	-0.23 a -0.09	0.12
Exceso de grasa corporal	-0.11	-0.17 a -0.04	-0.17	-0.23 a -0.09	0.33

†Ajustado por sexo, edad, nivel de actividad física y circunferencia de cadera. Efecto indirecto ajustado por sexo, educación parental y circunferencia de cadera.

V. DISCUSIÓN

En este estudio de peruanos mayores de 30 años pertenecientes a grupos poblacionales urbanos, rurales y migrantes rural-urbanos, observamos que pertenecer a la categoría “larga” de longitud relativa de piernas se asoció con una menor RI; quienes, a la vez, mostraron valores considerablemente inferiores de grasa corporal y abdominal en comparación a las otras dos categorías. Al evaluar el comportamiento de la asociación principal en los tres grupos poblacionales, la mayor diferencia de valores estimados de RI fue observado en el grupo migrante. También observamos que la tercera parte de la asociación principal estuvo determinada por el exceso de grasa corporal y el 12% por la obesidad abdominal.

Nuestros resultados son consistentes con el trabajo de otros autores. Asao *et al.* encontró un aumento significativo del 5% de HOMA-IR promedio por cada reducción de una desviación estándar en la longitud relativa de piernas en norteamericanos de 40 a 74 años sin diabetes, mientras que nosotros encontramos un aumento del 13% por unidad de RI (21). Esto puede explicarse debido a que Asao analizó a pobladores americanos de raza blanca y negra, además creemos que pudo haber incurrido en un sobreajuste de variables por incluir en el modelo de regresión al porcentaje de grasa corporal, una variable que según nuestra hipótesis, se comporta como variable mediadora (21). Otros estudios, como los de Lawlor y Johnston también muestran una relación inversa entre la longitud de piernas y la RI. Sin embargo, Lawlor *et al.* emplea

otros componentes de la talla adulta como la relación longitud de las piernas/tronco (28). Johnston *et al.* por su parte, analizó a sujetos con uno o más factores de riesgo de diabetes (57).

Las piernas son el segmento corporal más sensible a factores ambientales durante las etapas tempranas de la vida. Varios estudios han observado que las piernas crecen con mayor rapidez durante la infancia, constituyéndose como el principal segmento responsable de la variabilidad de estatura en esta etapa (26,32,58); a diferencia de la longitud del tronco, que acelera su crecimiento en etapas prepuberales (17,26). Debido a que en muchas ocasiones no contamos con datos de la salud, nutrición y condiciones de vida tempranos recopilados de forma prospectiva, resulta de mucha utilidad emplear mediciones indirectas en estudios epidemiológicos como el nuestro (30). En ese aspecto, la longitud relativa de piernas ha sido reconocida como un marcador del entorno temprano de la vida al encontrar que sus valores variaban según la calidad de la nutrición infantil, lactancia materna exclusiva y la ingesta energética (17,34).

Según nuestros hallazgos, los participantes de poblaciones rurales tuvieron en promedio piernas más largas, ya sea en términos absolutos o relativos, en comparación a los pobladores urbanos y migrantes rural-urbanos. Por el contrario, el grupo urbano contó con la mayor proporción de participantes en la categoría corta de longitud relativa de piernas. Esto pudo deberse, en primer lugar, a que tanto el grupo rural y urbano estuvieron sometidos a condiciones

de pobreza y en un 50 y 20% a pobreza extrema, respectivamente (55); repercutiendo posiblemente sobre el estado de nutrición infantil e indirectamente sobre la longitud de piernas. Y por otra parte, por la existencia de factores genéticos propios de la población costera del Perú que podría hacerlos más susceptibles a factores ambientales en comparación a las poblaciones de los Andes (59).

Para explicar los resultados del presente estudio, nos basamos en tres “modelos metabólicos”. El primero se centra en la programación metabólica de la “hipótesis del fenotipo ahorrador”. Si bien, en neonatos e infantes expuestos a desnutrición se prioriza el desarrollo de órganos vitales como el cerebro, a largo plazo hay un costo metabólico que resulta contraproducente. Existe una disfunción pancreática, y una menor tolerancia a la obesidad adulta y a las dietas hipercalóricas, convirtiéndose en un punto de partida para una mayor RI (14). Bajo dicho enfoque, los sujetos en la categoría “corta” de longitud relativa de piernas serían quienes desarrollen valores elevados de RI; sin embargo, en este estudio nos encontramos frente a la cara contraria de la moneda: los que pertenecieron a la categoría “larga” de longitud relativa de piernas fueron quienes presentaron valores más bajos de RI. Es decir, que una buena nutrición infantil protegería frente a trastornos metabólicos del adulto. Norris *et al.*, en concordancia, explicó que un aumento consistente, más no abrupto, de peso durante la infancia generaba menores valores de RI y diabetes mellitus (29). Otra incógnita surge al observar que los participantes con corta y normal longitud relativa de piernas presentaron valores similares de RI. Sostenemos

que la mayoría de la población estudiada se ha visto lo suficientemente afectada por un crecimiento deficiente en los primeros años de vida que los predispone a un metabolismo alterado de la insulina posteriormente, y son sólo aquellos que muestran niveles de crecimiento por encima del promedio, quienes escapan de ese problema.

El segundo modelo corresponde a la respuesta “predictiva-adaptativa”, donde los cambios adaptativos del fenotipo ahorrador pueden ser desfavorables y desarrollar mayor RI si el individuo se expone ante un entorno “enriquecido” (dieta hipercalórica e inactividad física) para el cual su metabolismo no fue programado (60,61). La mediación de la obesidad central y exceso de grasa corporal encontrados en el presente estudio, además de las claras diferencias de composición grasa entre grupos de longitud relativa de piernas, refuerzan el rol de las etapas de vida adulta, como un factor “gatillo” en el desarrollo de RI y; en consecuencia, de enfermedades cardiometabólicas. Para explicar esto, algunos autores han descrito alteraciones en las hormonas secretadas por los adipocitos (adiponectina y leptina) (62), y una mayor masa adipocitaria visceral en adultos que presentaron desnutrición prenatal e infantil (63,64).

El tercer modelo consiste en la “capacidad – carga metabólica” propuesta por Wells (14). La carga metabólica se relaciona con la acumulación de grasa, estilos de vida no saludable y estrés crónico en etapas tardías de la vida; mientras que la capacidad metabólica programa el control glucémico para afrontar una alta carga metabólica y está determinada por el estado nutricional

en etapas tempranas de la vida (14,65). Para observar mayor RI y enfermedades cardiometabólicas, sería necesaria una reducida capacidad metabólica conjuntamente con una alta carga metabólica (65,66). En nuestro estudio se analizó a sujetos con una probable historia de desnutrición infantil; por lo que los hace especialmente susceptibles a la alta carga metabólica producto de la urbanización (grupo urbano) o de la migración interna (migrantes rural-urbanos) (16). Bajo esa perspectiva, pudimos observar que quienes pertenecieron al grupo urbano y migrante presentaron los valores más altos de RI. Además, tras el análisis de interacción, el efecto de la asociación entre la longitud relativa de piernas y la RI fue más fuerte en el grupo migrante, lo cual reforzaría el papel de la capacidad-carga metabólica sobre las consecuencias de las migraciones internas rural-urbanas de la población peruana.

Esta investigación presentó algunas limitaciones. En primer lugar, no existen puntos de corte convencionales de longitud relativa de piernas para la población latinoamericana. A pesar de ello, decidimos tomar los consejos de Frisancho, quien brinda alcances para la clasificación de la longitud relativa de piernas en base a puntos de corte de puntajes Z (31). Por otra parte, existen factores que condicionan tanto el crecimiento de las piernas como el estado metabólico de los adultos, y que no fueron medidos en este estudio; por ejemplo, los trastornos hormonales de crecimiento y la edad de menarquia. Las variables que miden los entornos de la vida temprana también son de interés y deberían ser medidos en estudios primarios futuros; por ejemplo, el estado

nutricional durante la infancia, lactancia materna, infecciones infantiles y antecedentes prenatales.

Otra limitación proviene de la medición indirecta de la longitud relativa de piernas. La longitud de piernas derivó de la medición de la estatura en posición sedente, estatura total y altura del taburete, por lo que se espera que cada medición haya aportado su propio error. Por un lado, la altura del taburete no fue estándar para todos los grupos sociodemográficos, se utilizaron taburetes de 44 cm en el grupo urbano y migrante y, en el grupo rural, taburetes de diferentes tamaños cuya altura oscilaban entre 31 a 38.8 cm. Si bien, el taburete finalmente es una herramienta de apoyo para medir indirectamente la longitud del tronco, el uso de taburetes más pequeños pudo haber sido responsable de una mala clasificación diferencial. Por otro lado, el 67.6% de nuestra muestra presentó un exceso de grasa corporal, pudiendo asociarse con un incremento en la acumulación de grasa glútea. Se ha observado que la acumulación de grasa en los glúteos puede sobreestimar la medición indirecta de las piernas (67). La masa grasa glútea aumenta la altura en posición sedente y reduce artificialmente la longitud relativa de piernas. Como solución a este potencial sesgo, se decidió incluir en el análisis de regresión a la circunferencia de cadera, tal como sugieren algunos autores (67,68). Considerando que el 14.9% de nuestra muestra era adulto mayor, otra limitación del estudio fue no contar con datos relacionados a cifosis o escoliosis vertebral, lo cual también podría sesgar la longitud del tronco y con ello, la longitud de piernas. Para poder

controlar este sesgo, se decidió estandarizar la longitud relativa de piernas por sexo y edad, y ajustar por la variable adulto mayor.

Considerando que las piernas largas se comportarían como un indicador de buena nutrición durante la infancia, nuestros hallazgos sugieren que un incremento en el crecimiento de las piernas conllevaría a un mejor control metabólico sobre la sensibilidad a la insulina durante la adultez. Además, pudimos observar diferencias notables en los valores de RI y adiposidad de las personas en la categoría “larga” de longitud relativa de piernas en comparación a la categoría “normal” y “corta”. Creemos que el riesgo para la salud surge de las condiciones desiguales en la niñez, relacionados a la calidad de la alimentación como el consumo de azúcares refinados o grasas saturadas, inadecuado saneamiento y poco acceso a servicios de salud. Dichas desigualdades podrían ser las responsables de la migración de los pobladores rurales hacia las principales ciudades, donde se supone que encontrarían mayores oportunidades económicas y de desarrollo familiar. Sin embargo, como pudimos observar, esto podría conducir a un mayor riesgo metabólico producto del desequilibrio de la capacidad-carga metabólica causado por los entornos obesogénicos en áreas de pobreza y pobreza extrema.

El presente estudio contribuye a la literatura sobre la carga de enfermedades no transmisibles asociadas al estado nutricional temprano, especialmente en países de bajos y medianos ingresos. Aunque el impacto del estado nutricional temprano puede ser sutil en un inicio, los eventos metabólicos pueden

expresarse y magnificarse a través de los años. Por ello, quienes gestionan los programas de salud pública en enfermedades crónicas no transmisibles, podrían también dirigir sus políticas de acción en los primeros años de vida, garantizando una adecuada seguridad alimentaria, acceso a servicios de salud temprano e incluso programas políticos de salud materna y pregestacionales.

El uso de biomarcadores antropométricos relacionados a la longitud de piernas como sustitutas de las exposiciones prenatales y durante la niñez son útiles cuando no existen datos registrados de forma prospectiva sobre su estado de salud, dieta y condiciones de vida (30). La longitud relativa de piernas se ha convertido en una herramienta útil en salud pública para rastrear el historial de desarrollo infantil de adultos, teniendo en consideración que la altura cambia poco luego de la pubertad y que, por el contrario, las alteraciones del crecimiento pueden producirse en periodos críticos de la infancia.

VI. CONCLUSIONES

- Una longitud relativa de piernas “larga” se asoció a una menor resistencia a la insulina incluso luego de ajustar por covariables importantes.
- El grupo poblacional al que pertenecían los participantes se comportó como una variable de interacción. Los grupos poblacionales interactuaron con la longitud relativa de piernas en su asociación sobre la RI, comprobándose un mayor efecto de la interacción en el grupo de migrantes rural-urbanos.
- Los sujetos en la categoría “larga” de longitud relativa de piernas” presentaron una menor acumulación grasa, la cual se comportó como un importante mediador sobre los valores de RI.

VII. RECOMENDACIONES

Futuros estudios podrían enfocarse en medir la longitud de piernas de forma directa. Sin embargo, resulta más fácil medir la altura al sentarse para calcular la longitud de piernas, esto se debe en parte a que no existe un consenso para elegir los puntos de referencia anatómicos apropiados para medir la longitud de las piernas de forma directa, en posición erecta hacia el piso. En general, existen dos puntos de referencia que son la sínfisis púbica y el trocánter mayor del fémur; sin embargo, resultaría difícil palpar dichos puntos de referencia en personas con sobrepeso y obesidad y, en algunas ocasiones, embarazoso para las personas. Ante ello, se sugiere que futuros estudios utilicen especialmente la longitud de la tibia, ya que sería el segmento más sensible para evaluar el estado nutricional temprano, tal como lo indican algunos autores (26,69).

Con la finalidad de profundizar los conocimientos sobre el concepto de capacidad-carga metabólica, sería importante realizar estudios prospectivos en la población peruana, los cuales puedan utilizar datos antropométricos de crecimiento postnatal, y con ello observar la incidencia de factores de riesgo metabólico o de enfermedades cardio-metabólicas durante la etapa post-puberal. Esto nos permitiría además mejorar el análisis de mediación de la obesidad y evitar una posible causalidad inversa sobre la resistencia a la insulina.

Futuras investigaciones podrían identificar variaciones epigenéticas y posibles mecanismos fisiopatológicos que puedan estar involucrados en las alteraciones metabólicas a largo plazo, tomando en cuenta los conceptos de las tres “hipótesis metabólicas” descritas en el presente estudio. A su vez, se propone realizar estudios que expliquen cómo los posibles componentes genéticos y de desarrollo temprano pueden estar implicados en la adaptación a ambientes obesogénicos mediante las variaciones de la sensibilidad a la insulina. Por último, futuras investigaciones también podrían enfocarse en mejorar la comprensión sobre las asociaciones mostradas en diseños de intervención pública destinados a mejorar la nutrición infantil.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-223.
2. Reaven GM. Relationships Among Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease: Similarities and Differences (Review). *J Clin Hypertens.* abril de 2011;13(4):238-43.
3. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 1 de junio de 2004;27(6):1487-95.
4. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
5. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12.
6. Miele CH, Schwartz AR, Gilman RH, Pham L, Wise RA, Davila-Roman VG, et al. Increased Cardiometabolic Risk and Worsening Hypoxemia at High Altitude. *High Alt Med Biol.* 2016;17(2):93-100.
7. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):S9-30.
8. Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, Iñiguez G, Van Der Steen M, Hokken-Koelega A. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(1):50-62.
9. Miñana-Solis M, Escobar C. Post-weaning protein malnutrition in the rat produces short and long term metabolic impairment, in contrast to earlier and later periods. *Int J Biol Sci.* 2008;4(6):422-32.
10. Deboer MD, Lima AAM, Oría RB, Scharf RJ, Moore SR, Luna MA, et al. Early childhood growth failure and the developmental origins of adult disease: Do enteric infections and malnutrition increase risk for the metabolic syndrome? *Nutr Rev.* 2012;70(11):642-53.
11. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595-601.
12. Hales N, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20.
13. Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M, Forsén TJ, Laakso M, Osmond C, et al. The effects of the pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. *Diabetes.* 2002;51(7):2321-4.
14. Wells JCK. The thrifty phenotype: An adaptation in growth or metabolism? *Am J Hum Biol.* 2011;23(1):65-75.
15. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(4):183-7.
16. Miranda JJ, Wells JCK, Smeeth L. Transiciones en contexto: hallazgos vinculados a migración rural-urbana y enfermedades no transmisibles en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2012;29(3):366-72.

17. Wadsworth MEJ, Hardy RJ, Paul AA, Marshall SF, Cole TJ. Leg and trunk length at 43 years in relation to childhood health, diet and family circumstances; Evidence from the 1946 national birth cohort. *Int J Epidemiol*. 2002;31(2):383-90.
18. Azcorra H, Varela-Silva MI, Rodriguez L, Bogin B, Dickinson F. Nutritional status of Maya children, their mothers, and their grandmothers residing in the City of Merida, Mexico: Revisiting the leg-length hypothesis. *Am J Hum Biol*. 2013;25(5):659-65.
19. Weitzman S, Wang CH, Pankow JS, Schmidt MI, Brancati FL. Are measures of height and leg length related to incident diabetes mellitus? the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):237-42.
20. Mueller NT, Duncan BB, Barreto SM, Chor D, Vigo A, Aquino EML, et al. Relative leg length is associated with type 2 diabetes differently according to pubertal timing: The Brazilian longitudinal study of adult health. *Am J Hum Biol*. 2015;27(2):219-25.
21. Asao K, Kao WHL, Baptiste-Roberts K, Bandeen-Roche K, Erlinger TP, Brancati FL. Short stature and the risk of adiposity, insulin resistance, and type 2 diabetes in middle age: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1632-7.
22. Whitley E, Martin RM, Davey Smith G, Holly JMP, Gunnell D. The association of childhood height, leg length and other measures of skeletal growth with adult cardiovascular disease: the Boyd–Orr cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(1):18-23.
23. Briskiewicz BL, Barreto SM, Do Amaral JF, Diniz MDFHS, Molina MDCB, Matos SMA, et al. Early-life nutritional status and metabolic syndrome: Gender-specific associations from a cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Public Health Nutr*. 2018;21(8):1546-53.
24. Vilar-Compte M, Macinko J, Weitzman BC, Avendaño-Villela CM. Short relative leg length is associated with overweight and obesity in Mexican immigrant women. *Int J Equity Health*. 2019;18(1):1-12.
25. Bentham J, Di Cesare M, Stevens GA, Zhou B, Bixby H, Cowan M, et al. A century of trends in adult human height. *eLife*. 2016;5:e13410.
26. Pomeroy E, Stock JT, Stanojevic S, Miranda JJ, Cole TJ, Wells JCK. Trade-Offs in Relative Limb Length among Peruvian Children: Extending the Thrifty Phenotype Hypothesis to Limb Proportions. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e51795.
27. Smith D, Greenwood R, Gunnell D, Sweetnam P, Yarnell J, Elwood P, et al. Leg length, insulin resistance, and coronary heart disease risk: The Caerphilly Study. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55:867-72.
28. Lawlor D, Ebrahim S, Davey Smith G. The association between components of adult height and type II diabetes and insulin resistance: British Women’s Heart and Health Study. *Diabetologia*. 2002;45(8):1097-106.
29. Norris SA, Osmond C, Gigante D, Kuzawa CW, Ramakrishnan L, Lee NR, et al. Size at birth, weight gain in infancy and childhood, and adult diabetes risk in five low- or middle-income country birth cohorts. *Diabetes Care*. 2012;35(1):72-9.
30. Gunnell D. Commentary: Can adult anthropometry be used as a «biomarker» for prenatal and childhood exposure? *Int J Epidemiol*. 2002;31(2):390-4.

31. Frisancho AR. Anthropometric standards: An interactive nutritional reference of body size and body composition for children and adults. The University of Michigan Press. Ann Arbor, MI; 2008. 1-335 p.
32. Gunnell D, Smith GD, Frankel S, Kemp M, Peters T. Socio-economic and dietary influences on leg length and trunk length in childhood: a reanalysis of the Carnegie (Boyd Orr) survey of diet and health in prewar Britain (1937–39). *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1998;12(S1):96-113.
33. Tanner JM, Hayashi T, Preece MA, Cameron N. Increase in length of leg relative to trunk in Japanese children and adults from 1957 to 1977: comparison with British and with Japanese Americans. *Ann Hum Biol.* 1982;9(5):411-23.
34. Frisancho AR. Relative leg length as a biological marker to trace the developmental history of individuals and populations: Growth delay and increased body fat. *Am J Hum Biol.* 2007;19(5):703-10.
35. Gisela Wilcox. Insulin and Insulin Resistance Gisela. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(2):19-39.
36. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2003;46(1):3-19.
37. Ferrannini E. Is insulin resistance the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med.* 2006;38(1):42-51.
38. Lebovitz HE. Insulin resistance: Definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(Supplement 2):S135-48.
39. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. (Banting Lecture 1988). *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
40. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes.* 1992;41(6):715-22.
41. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):283-303.
42. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: Underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol.* 2013;3(1):1-58.
43. Tam CS, Xie W, Johnson WD, Cefalu WT, Redman LM, Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1605-10.
44. Singh B. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes.* 2010;1(2):36-47.
45. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM. La transición epidemiológica en el Perú: análisis de los registros de mortalidad del 2003 al 2016. *Acta Medica Peru.* 2020;37(3):258-66.
46. Black MM, Pérez-Escamilla R, Fernandez Rao S. Integrating Nutrition and Child Development Interventions: Scientific Basis, Evidence of Impact, and Implementation Considerations. *Adv Nutr.* 2015;6(6):852-9.
47. Miranda JJ, Gilman RH, García HH, Smeeth L. The effect on cardiovascular risk factors of migration from rural to urban areas in Peru: PERU MIGRANT Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 8 de junio de 2009;9:23.

48. University of Oxford. HOMA2 Calculator : Overview [Internet]. [citado 9 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>
49. World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva; 2008.
50. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 Years. *Br J Nutr.* 1974;32(1):77-97.
51. SEEDO. SEEDO'2000 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of criteria for therapeutic intervention. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. *Med Clin Barc.* 2000;115(15):587-97.
52. Physical Activity Guidelines for Americans | HHS.gov [Internet]. [citado 29 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/fitness/be-active/physical-activity-guidelines-for-americans/index.html>
53. National Cholesterol Education Program. Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults - Adult Treatment Panel III. National Institutes of Health. 2002.
54. NCDs | STEPS Manual [Internet]. [citado 29 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/manual/en/>
55. Carrillo-Larco RM, Ruiz-Alejos A, Bernabé-Ortiz A, Gilman RH, Smeeth L, Miranda JJ. Cohort Profile: The PERU MIGRANT Study- A prospective cohort study of rural dwellers, urban dwellers and rural-to-urban migrants in Peru. *Int J Epidemiol.* 2017;46(6):1752-1752f.
56. Imai K, Keele L, Tingley D. A General Approach to Causal Mediation Analysis. *Psychol Methods.* 2010;15(4):309-34.
57. Johnston LW, Harris SB, Retnakaran R, Gerstein HC, Zinman B, Hamilton J, et al. Short leg length, a marker of early childhood deprivation, is associated with metabolic disorders underlying type 2 diabetes: The PROMISE cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3599-606.
58. Li L, Dangour AD, Power C. Early life influences on adult leg and trunk length in the 1958 British birth cohort. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Council.* diciembre de 2007;19(6):836-43.
59. Asgari S, Luo Y, Akbari A, Belbin GM, Li X, Harris DN, et al. A positively selected FBN1 missense variant reduces height in Peruvian individuals. *Nature.* 2020;582:234-9.
60. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: A mechanistic and evolutionary perspective. Vol. 56, *Pediatric Research.* Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 311-7.
61. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev.* 2011;93(1):12-8.
62. Miras M, Ochetti M, Martín S, Silvano L, Sobrero G, Castro L, et al. Serum levels of adiponectin and leptin in children born small for gestational age: relation to insulin sensitivity parameters. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(5):463-71.
63. De Lucia Rolfe E, Loos RJF, Druet C, Stolk RP, Ekelund U, Griffin SJ, et al. Association between birth weight and visceral fat in adults. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(2):347-52.
64. Spalding K, Arner E, Westermark P, Bernard S, Buchholz B, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008;453(7196):783-7.

65. Wells JCK, Pomeroy E, Walimbe SR, Popkin BM, Yajnik CS. The Elevated Susceptibility to Diabetes in India: An Evolutionary Perspective. *Front Public Health*. 2016;4:145.
66. Wells JCK. The capacity-load model of non-communicable disease risk: Understanding the effects of child malnutrition, ethnicity and the social determinants of health. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(5):688-97.
67. Bogin B, Varela-Silva MI. Fatness biases the use of estimated leg length as an epidemiological marker for adults in the NHANES III sample. *Int J Epidemiol*. 2008;37(1):201-9.
68. Schmelzle HR, Fusch C. Body fat in neonates and young infants: Validation of skinfold thickness versus dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):1096-100.
69. Pomeroy E, Stock JT, Stanojevic S, Miranda JJ, Cole TJ, Wells JCK. Associations between arterial oxygen saturation, body size and limb measurements among high-altitude andean children. *Am J Hum Biol*. 2013;25(5):629-36.

IX. ANEXOS

Anexo 1. Códigos del procesamiento de la base de datos

```
clear
cd"C:\Users\fmucching\Desktop\Tesis avance\ANALISIS DE DATOS"
use PhDAnalysis
*-----CRITERIOS DE INCLUSIÓN-----
keep group age sex height_cm stool sitheight crp fibring insulin glucose choltot
ldl glucose_mol insulin_mol weight biceps triceps supra sub allskin trunk leg
height_m bmi bmi_cat obese waist hip whr homaIR
> homaS hyperchol MIGagearrivelima MIGyrslima agemig urbanexp group4
group4a group3b metscore metscore2 income3a income3b income2 smoking2
smoking2bin smoking3 alcohol1 alcohol2 alcohol3 alcohol4bin dbdx dbdx
> tx db2 db3 db4 ms4 SEPedulevel SEPedfather SEPedmother income3a
income3b income2 edu edup edum eduparent xassets dbdrugs
*-----CRITERIOS DE EXCLUSIÓN-----
drop if leg ==.
drop if dbdx==1
drop if homaIR ==.
***-----VARIABLE DEPENDIENTE: RESISTENCIA A LA INSULINA -----
-----
*ANÁLISIS DE NORMALIDAD
summ homaIR, d
hist homaIR
qnorm homaIR
gladder homaIR
*TRANSFORMACIÓN
**Transformación logarítmica
generate loghoma= log(homaIR)
qnorm loghoma
label variable loghoma "logarithmic transformation of homaIR"
***-----VARIABLE INDEPENDIENTE: LONGITUD RELATIVA DE
PIERNAS -----
*GENERANDO RELATIVE LEG LENGTH (RLL)
generate rll=.
replace rll= leg/height_cm*100
label variable rll "Relative leg length"
*CATEGORIZACIÓN POR PUNTAJE Z
*PUNTAJE Z POR SEXO Y EDAD (cada 15 años)
zscore rll if sex==0 & age >=30 & age <45, stub(zscore_rllfem30a45)
recode zscore_rllfem30a45 (.=0)
zscore rll if sex==0 & age >=45 & age <60, stub(zscore_rllfem45a60)
recode zscore_rllfem45a60 (.=0)
zscore rll if sex==0 & age >=60 & age! =., stub(zscore_rllfem60mas)
recode zscore_rllfem60mas (.=0)
zscore rll if sex==1 & age >=30 & age <45, stub(zscore_rllmal30a45)
recode zscore_rllmal30a45 (.=0)
```

```

zscore rll if sex==1 & age >=45 & age <60, stub(zscore_rllmal45a60)
recode zscore_rllmal45a60 (.=0)
zscore rll if sex==1 & age >=60 & age!=", stub(zscore_rllmal60mas)
recode zscore_rllmal60mas (.=0)
generate zscore_rll =
zscore_rllmal30a45+zscore_rllmal45a60+zscore_rllmal60mas+zscore_rllfem30a4
5+zscore_rllfem45a60+zscore_rllfem60mas
label variable zscore_rll "Z-score Relative leg length by sex and age(every 15
years)"
*Punto de corte +/- 1.036
generate zrll_cat=.
replace zrll_cat = 0 if zscore_rll <-1.036
replace zrll_cat = 1 if zscore_rll >= -1.036 & zscore_rll< 1.036
replace zrll_cat = 2 if zscore_rll >=1.036 & zscore_rll!=",
label variable zrll_cat "Z-score Relative leg length categorized +/-1.036"
label define rll_cat1 0 "short" 1 "normal" 2 "large"
label value zrll_cat rll_cat1
*tomando como referencia el rll normal
gen zrll_cat4=.
replace zrll_cat4= 2 if zrll_cat==2
replace zrll_cat4= 1 if zrll_cat==0
replace zrll_cat4= 0 if zrll_cat==1
label variable zrll_cat4 "Z-score Relative leg length categorized +/-1.036 Ref
normal"
label define rll_cat2 1 "short" 0 "normal" 2 "large"
label value zrll_cat4 rll_cat2
*-----COVARIABLES-----

*-----EDAD-----
**Categorizando edad >60 (2 CATEGORÍAS)
generate age_cat60 =.
replace age_cat60 = 0 if age<60
replace age_cat60 = 1 if age>=60 & age!=",
label variable age_cat60 "elderly"
label define yesno 0 "no" 1"yes"
label value age_cat60 yesno
*-----EDUCACIÓN PARENTAL-----
*Recategorizando eduparent (3 CATEGORÍAS REF SIN EDUCACIÓN)
generate eduparent3=.
replace eduparent3= 0 if eduparent==2
replace eduparent3= 1 if eduparent==1
replace eduparent3= 2 if eduparent==0
label variable eduparent3 "paternal education 3 categories ref none"
label define edup3 0 "complete primary or more" 1 "some primary" 2 "none"
label value eduparent3 edup3
*Recategorizando eduparent (2 CATEGORÍAS REF CUALQUIER NIVEL DE
EDUCACIÓN)
generate eduparent2=.

```

```

replace eduparent2 = 1 if eduparent==0
replace eduparent2 = 0 if eduparent==1
replace eduparent2 = 0 if eduparent==2
label variable eduparent2 "paternal education 2 categories ref any education level"
label define edup2 0 "any education level" 1 "none"
label value eduparent2 edup2
*----- GRASA CORPORAL -----
*Generando densidad corporal (fórmula de Durnin-Womersley)
generate bden=.
replace bden= (1.1422 - (0.0544*log10(allskin))) if sex==1 & age>=30 & age<40
replace bden= (1.1620 - (0.07*log10(allskin))) if sex==1 & age>=40 & age<50
replace bden= (1.1715 - (0.0779*log10(allskin))) if sex==1 & age>=50 & age!=.
replace bden= (1.1423 - (0.0632*log10(allskin))) if sex==0 & age>=30 & age<40
replace bden= (1.1333 - (0.0612*log10(allskin))) if sex==0 & age>=40 & age<50
replace bden= (1.1339 - (0.0645*log10(allskin))) if sex==0 & age>=50 & age!=.
label variable bden "body density"
*Generando grasa corporal (formula SIRI)
generate bfat=.
replace bfat= ((495/bden) - 450)
label variable bfat "body fat"
*Categorías de grasa corporal
generate bfat_cat = 1 if bfat>25 & sex==1 & bfat!=.| bfat>33 & sex ==0 & bfat!=.
replace bfat_cat = 0 if bfat<=25 & sex==1 & bfat!=.| bfat<=33 & sex ==0 &
bfat!=.
label variable bfat_cat "excess body fat"
label value bfat_cat yesno
tab bfat_cat,m
*Masa grasa e Índice de masa grasa
gen fatm=.
replace fatm= bfat*weight/100
label variable fatm "fat mass"
gen fatmi= fatm/(height_m^2)
label variable fatmi "fat mass index"
*Masa libre de grasa e Índice de masa grasa
gen ffatm=.
replace ffatm= weight - fatm
label variable ffatm "free fat mass"
gen ffatmi= ffatm/(height_m^2)
label variable ffatmi "free fat mass index"
*----- OBESIDAD ABDOMINAL-----
*Categorías de obesidad abdominal
generate whr_cat = 1 if whr>0.9 & sex==1 & whr!=.| whr>0.85 & sex ==0 &
whr!=.
replace whr_cat = 0 if whr<=0.9 & sex==1 & whr!=.| whr<=0.85 & sex ==0 &
whr!=.
label variable whr_cat "Central obesity"
label value whr_cat yesno
tab whr_cat,m

```

```

*-----CIRCUNFERENCIA DE CADERA-----
*Terciles de hip
xtile hip_ter = hip, n(3)
tabstat hip, stat(mean min max) by(hip_ter) f(%5.2f)
label variable hip_ter "Terciles of hip"
label define hip1 1 "tercil 1" 2 "tercil 2" 3 "tercil 3"
label value hip_ter hip1
tab hip_ter
*-----PLIEGUES CUTÁNEOS-----
gen torsoskin= supra + sub
label variable torsoskin "torso skinfolds"
gen limbskin= biceps + triceps
label variable limbskin "limb skinfolds"
*-----ACTIVIDAD FÍSICA-----
*Recategorizando metscore
generate metscore3=.
replace metscore3 = 0 if metscore==2
replace metscore3 = 1 if metscore==1
replace metscore3 = 2 if metscore==0
label variable metscore3 "metscore ref high"
tab metscore3
label define met1 0 "high" 1 "mod" 2 "low"
label value metscore3 met1
*****
*****
*****
*-----ANÁLISIS UNIVARIADO-----
*variables categóricas
tab1 sex age_cat60 group edum edup whr_cat metscore3 smoking2 xassets
bfat_cat, m
*Variables numéricas
summ age, d
summ height_cm, d
summ trunk, d
summ leg,d
summ glucose, d
summ zscore_rll, d
summ rll,d
summ homaIR, d
*Variables por grupo poblacional
tab sex group, col
tab age_cat60 group, col
tab edum group, col
tab edup group, col
tab metscore3 group, col
tab smoking2 group, col
tab whr_cat group, col
tab bfat_cat group, col

```

```
tab zrll_cat4 group, col
tabstat glucose insulin height_cm trunk leg rll homaIR, s(mean sd median p25 p75
skewness kurtosis) by(group)
```

```
*****
*****
*****
*****
```

```
> *****
```

```
*-----PRUEBAS DE HIPÓTESIS-----*
```

```
*COMPOSICIÓN CORPORAL SEGÚN CATEGORÍAS DE LONGITUD
RELATIVA DE PIERNAS
```

```
tabstat height_cm weight bmi fatm fatmi ffatm ffatmi torsoskin limbskin waist hip
whr, s(mean sd median p25 p75 skewness kurtosis) by(zrll_cat)
```

```
oneway height_cm zrll_cat, tab bonferroni
```

```
kwallis2 height_cm, by(zrll_cat)
```

```
oneway weight zrll_cat, tab bonferroni
```

```
kwallis2 weight, by(zrll_cat)
```

```
oneway bmi zrll_cat, tab bonferroni
```

```
kwallis2 bmi, by(zrll_cat)
```

```
oneway fatm zrll_cat, tab bonferroni
```

```
kwallis2 fatm, by(zrll_cat)
```

```
oneway fatmi zrll_cat, tab bonferroni
```

```
kwallis2 fatmi, by(zrll_cat)
```

```
oneway ffatm zrll_cat, tab bonferroni
```

```
kwallis2 ffatm, by(zrll_cat)
```

```
oneway ffatmi zrll_cat, tab bonferroni
```

```
kwallis2 ffatmi, by(zrll_cat)
```

```
oneway torsoskin zrll_cat, tab bonferroni
```

```
kwallis2 torsoskin, by(zrll_cat)
```

```
oneway limbskin zrll_cat, tab bonferroni
```

```
kwallis2 limbskin, by(zrll_cat)
```

```
oneway waist zrll_cat, tab bonferroni
```

```
kwallis2 waist, by(zrll_cat)
```

```
oneway hip zrll_cat, tab bonferroni
```

```
kwallis2 hip, by(zrll_cat)
```

```
oneway whr zrll_cat, tab bonferroni
```

```
kwallis2 whr, by(zrll_cat)
```

```
*PRUEBAS DE HIPÓTESIS HOMA (SIN TRANSFORMAR)
```

```
*HOMA VS SEXO
```

```
bysort sex: summ homaIR, d
```

```
ranksom homaIR, by(sex)
```

```
*HOMA VS ADULTO MAYOR
```

```
bysort age_cat60: summ homaIR, d
```

```
ranksom homaIR, by(age_cat60)
```

```
*HOMA VS EDUCACIÓN PARENTAL
```

```
bysort eduparent: summ homaIR, d
```

```
kwallis2 homaIR, by(eduparent)
```

*HOMA VS NIVEL SOCIOECONÓMICO

bysort xassets: summ homaIR, d

kwallis2 homaIR, by(xassets)

*HOMA VS HIPERCOLESTEROLEMIA

bysort hyperchol: summ homaIR, d

ranksom homaIR, by(hyperchol)

*HOMA VS HABITO TABÁQUICO

bysort smoking2: summ homaIR, d

kwallis2 homaIR, by(smoking2)

*HOMA VS NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA

bysort metscore: summ homaIR, d

kwallis2 homaIR, by(metscore)

*HOMA VS OBESIDAD ABDOMINAL

bysort whr_cat: summ homaIR, d

ranksom homaIR, by(whr_cat)

*HOMA VS EXCESO DE GRASA CORPORAL

bysort bfat_cat: summ homaIR, d

ranksom homaIR, by(bfat_cat)

*HOMA VS LONGITUD RELATIVA DE PIERNAS CATEGORIZADA

bysort zrll_cat4: summ homaIR, d

kwallis2 homaIR, by(zrll_cat4)

*HOMA VS LONGITUD RELATIVA DE PIERNAS NUMÉRICA

spearman homaIR zscore_rll

scatter homaIR zscore_rll

*-----ANÁLISIS DE REGRESIÓN SIMPLE CON
LOG HOMAIR-----

*-----LOG HOMAIR VS ZSCORE RLL-----

**evaluando linealidad*

twoway scatter loghoma zscore_rll || lfit loghoma zscore_rll

regress loghoma zscore_rll

predict yhatA1

predict eA1, rstu

scatter eA1 yhatA1, yline(0)

**normalidad de residuos*

summ eA1, d

histogram eA1, normal

qnorm eA1

**homocedasticidad*

estat hettest

szroeter eA1

*modelo final

regress loghoma zscore_rll, vce(robust)

*-----LOG HOMA VS SEXO-----

**evaluando linealidad*

```
tway scatter loghoma sex || lfit loghoma sex
```

```
regress loghoma sex
```

```
predict yhatA2
```

```
predict eA2, rstu
```

```
scatter eA2 yhatA2, yline(0)
```

**normalidad de residuos*

```
summ eA2, d
```

```
histogram eA2, normal
```

```
qnorm eA2
```

**homocedasticidad*

```
estat hettest
```

```
szroeter eA2
```

*modelo final

```
regress loghoma sex, vce(robust)
```

*-----LOG HOMA VS EDAD CATEGORIZADA-----

*linealidad check, normalidad de residuos

```
tway scatter loghoma age_cat60 || lfit loghoma age_cat60
```

```
regress loghoma i.age_cat60
```

```
predict yhatA3
```

```
predict eA3, rstu
```

```
scatter eA3 yhatA3, yline(0)
```

**normalidad de residuos*

```
summ eA3, d
```

```
histogram eA3, normal
```

```
qnorm eA3
```

**homocedasticidad*

```
estat hettest
```

```
szroeter eA3
```

*modelo final

```
regress loghoma i.age_cat60, vce(robust)
```

*-----LOG HOMA VS ACTIVIDAD FÍSICA-----

*linealidad

```
tway scatter loghoma metscore3 || lfit loghoma metscore3
```

```
regress loghoma i.metscore3
```

```
predict yhatA4
```

```
predict eA4, rstu
```

```
scatter eA4 yhatA4, yline(0)
```

**normalidad de residuos*

```
summ eA4, d
```

```
histogram eA4, normal
```

```
qnorm eA4
```

**homocedasticidad*

```
estat hettest
```

```
szroeter eA4
```

*modelo final

```
regress loghoma i.metscore3, vce(robust)
```

*-----LOG HOMA VS EDUCACIÓN DE LOS PADRES-----

Evaluando linealidad

```
twoway scatter loghoma eduparent|| lfit loghoma eduparent
```

```
regress loghoma i.eduparent
```

```
predict yhatA5
```

```
predict eA5, rstu
```

```
scatter eA5 yhatA5, yline(0)
```

**normalidad de residuos*

```
summ eA5, d
```

```
histogram eA5, normal
```

```
qnorm eA5
```

**homocedasticidad*

```
estat hettest
```

```
szroeter eA5
```

*modelo final

```
regress loghoma i.eduparent, vce(robust)
```

*-----LOG HOMA VS CIRCUNFERENCIA DE CADERA

CATEGORIZADA-----

*Evaluando linealidad y residuos

```
twoway scatter loghoma hip_ter|| lfit loghoma hip_ter
```

```
regress loghoma i.hip_ter
```

```
predict yhatA6
```

```
predict eA6, rstu
```

```
scatter eA6 yhatA6, yline(0)
```

**normalidad de residuos*

```
summ eA6, d
```

```
histogram eA6, normal
```

```
qnorm eA6
```

**homocedasticidad*

```
estat hettest
```

```
szroeter eA6
```

*modelo final

```
regress loghoma i.hip_ter, vce(robust)
```

*-----LOG HOMA VS LONGITUD RELATIVA DE PIERNAS

CATEGORIZADA-----

*Evaluando linealidad y residuos

```
twoway scatter loghoma zrll_cat4|| lfit loghoma zrll_cat4
```

```
regress loghoma i.zrll_cat4
```

```
predict yhatA7
```

```
predict eA7, rstu
```

```
scatter eA7 yhatA7, yline(0)
```

**normalidad de residuos*

```
summ eA7, d
```

```
histogram eA7, normal
```

```
qnorm eA7
```

**homocedasticidad*

```
estat hettest
```

```
szroeter eA7
```

```

*modelo final
regress loghoma i.zrll_cat4, vce(robust)
*-----ANALISIS DE REGRESIÓN MÚLTIPLE CON LOG
HOMA -----
*Modelo con zrll categorizada
regress loghoma i.zrll_cat4 i.sex i.metscore3 i.hip_ter i.eduparent i.age_cat60
predict yhatB1
predict eB1, rstu
scatter eB1 yhatB1, yline(2 -2)
lowess eB1 yhatB1
summ eB1, d
hist eB1, normal
qnorm eB1
estat hettest
szroeter eB1
*Modelo con zrll numérica
regress loghoma zscore_rll i.sex i.metscore3 i.hip_ter i.eduparent i.age_cat60
predict yhatB2
predict eB2, rstu
scatter eB2 yhatB2, yline(2 -2)
lowess eB2 yhatB2
summ eB2, d
hist eB2, normal
qnorm eB2
estat hettest
szroeter eB2
*Modelo de regresión final con varianzas robustas
regress loghoma i.zrll_cat4 i0.sex i.metscore3 i.hip_ter i.eduparent i.age_cat60,
vce(robust)
regress loghoma zscore_rll i0.sex i.metscore3 i.hip_ter i.eduparent i.age_cat60,
vce(robust)
vif
*****INTERACCIÓN*****
*****
*Modelo de regresión final con varianzas robustas e interacción
regress loghoma i.zrll_cat4 i.zrll_cat4##i.group i0.sex i.metscore3 i.hip_ter
i.eduparent i.age_cat60, vce(robust)
margins i.zrll_cat4#i.group
marginsplot
*Gráfico
label define group pob 0 "Rural" 1 "Migrante Rural-Urbano" 2 "Urbano"
label value group group pob
label define zrll_cat 0 "Corta" 1 "Normal" 2 "Larga"
label value zrll_cat zrll_cat
marginsplot, title("") ytitle(Predicción lineal de RI) xtitle(Categorías de Longitud
Relativa de Piernas)

```

*****ANALISIS DE
MEDIACIÓN*****

*con obesidad central

```
medeff (logit whr_cat zscore_rll sex eduparent2 hip_ter) (regress loghoma  
zscore_rll whr_cat sex age_cat60 metscore2 hip_ter), mediate(whr_cat)  
treat(zscore_rll) sims(1000) vce(robust)
```

*Con grasa corporal

```
medeff (logit bfat_cat zscore_rll sex eduparent2 hip_ter) (regress loghoma  
zscore_rll bfat_cat sex age_cat60 metscore2 hip_ter), mediate(bfat_cat)  
treat(zscore_rll) sims(1000) vce(robust)
```

save thesis_fmt, replace

Anexo 2. Aprobación Ética



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Dirección Universitaria de
**INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y
TECNOLOGÍA (DUICT)**

CONSTANCIA 559 - 33 - 20

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité Institucional de Ética en Investigación, bajo la categoría de revisión **EXENTO**. La aprobación será informada en la sesión más próxima del comité.

Título del Proyecto : "Asociación entre longitud relativa de piernas resistencia a la insulina: Un análisis del estudio PERU MIGRANT".

Código de inscripción : 203412

Investigador principal : Mucching Toscano, Fernando Sergio;

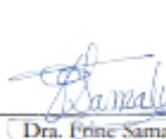
La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. **Protocolo de investigación**, versión 3.2 recibida en fecha 22 de octubre del 2020.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la Confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. La categoría de **EXENTO** es otorgado al proyecto por un periodo de cinco años en tanto la categoría se mantenga y no existan cambios o desviaciones al protocolo original. El investigador está exonerado de presentar un reporte del progreso del estudio por el período arriba descrito y sólo alcanzará un informe final al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **22 de octubre del 2025**.

Lima, 23 de octubre del 2020.



Dra. Prine Samalvides Cuba
Presidenta
Comité Institucional de Ética en Investigación