

DEPARTAMENT MEDICINA PREVENTIVA I SALUT
PÚBLICA

OBESIDAD Y ALTERACIONES METABÓLICAS:
FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES EN
POBLACIÓN MEDITERRÁNEA

JOSÉ VICENTE SORLÍ GUEROLA

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 23 d'octubre de 2008 davant un tribunal format per:

- D. José María Ordovás Muñoz
- D. Oscar Coltell Simon
- D. Jorge Mateu Mahiques
- D. Ramón Estruch Riba
- D. José Ignacio González Arraez

Va ser dirigida per:

D^a. Dolores Corella Piquer

D^a. Marisa Guillén Domínguez

D^a. Olga Portolés Reparaz

©Copyright: Servei de Publicacions
José Vicente Sorlí Guerola

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-7347-7

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Artes Gráficas, 13 bajo

46010 València

Spain

Telèfon: 963864115



Universitat de València

**Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública,
Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal**

**Obesidad y alteraciones metabólicas:
factores genéticos y ambientales en
población mediterránea española**

Tesis doctoral presentada por:
José Vicente Sorlí Guerola
Licenciado en Medicina y Cirugía
Para la obtención del Grado de Doctor en Medicina
Valencia, 2008

Dirigida por las profesoras:
Dolores Corella Piquer
Marisa Guillén Domínguez
Olga Portolés Reparaz

2 Obesidad y alteraciones metabólicas

Dedicatoria

A mis padres Pepe y Amparo

A las dos mujeres de mi vida, Judith y mi hija Elena

4 Obesidad y alteraciones metabólicas

Agradecimientos

Deseo agradecer la estimable colaboración de quienes han contribuido a la realización de este trabajo:

A mis directoras de tesis por haber aceptado dirigirla.

A Paco porque siempre estaba allí para resolver los problemas del ordenador.

A Manolo y a Gema por su imprescindible y paciente labor durante los trámites burocráticos.

Sin olvidar a mis compañeros del Departamento Pepe, Carmen, Francesc, Toni y Salvador.

A los médicos y enfermeras del Centro de Salud de Paiporta que colaboraron en el reclutamiento y extracciones de sangre de los participantes.

A Ramon y sus compañeras del laboratorio del Centro de Especialidades de Torrent que me ayudaron a recoger los resultados analíticos.

A Diego y Foni por su apoyo y colaboración en el reclutamiento de pacientes del Hospital General de Valencia, así como a Javier, Juan y todos los residentes MIR que colaboraron en su rotatorio por Endocrinología. Sin olvidar a Ana, que realizó las extracciones de sangre de todos ellos.

A Carlos y al servicio bibliográfico del laboratorio ABBOTT al facilitarme todos los artículos que he necesitado.

ÍNDICE

TERMINOLOGÍA.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1 LA OBESIDAD: DEFINICIÓN.....	13
1.2 MAGNITUD DEL PROBLEMA.....	22
1.3 FISIOLÓGÍA DE LA OBESIDAD.....	26
1.4 ETIOLOGÍA DE LA OBESIDAD.....	36
1.5 TRASTORNOS ASOCIADOS A LA OBESIDAD.....	41
1.6 GENES RELACIONADOS CON LA OBESIDAD.....	55
1.7 GENES IMPLICADOS EN TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA OBESIDAD.....	67
1.8 INTERACCIONES GEN-AMBIENTE Y GEN-GEN.....	69
1.9 GENÓMICA NUTRICIONAL: NUTRIGENÉTICA Y NUTRIGENÓMICA.....	72
1.10 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.....	74
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	103
2.1 HIPÓTESIS.....	103
2.2 OBJETIVOS CONCRETOS.....	103
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	105
3.1 INTRODUCCIÓN.....	105
3.2 MATERIAL Y SUJETOS DE ESTUDIO.....	106
3.3 MÉTODOS.....	110
4. RESULTADOS.....	143
4.1 INTRODUCCIÓN.....	143
4.2 POBLACIÓN DE ATENCIÓN PRIMARIA.....	144
4.3 POBLACIÓN HOSPITALARIA.....	276
4.4 INTERACCIONES GEN-GEN Y GEN-AMBIENTE.....	407

5. DISCUSIÓN.....	413
5.1 DISCUSIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES Y LOS FACTORES AMBIENTALES	413
5.2 DISCUSIONES DE CADA UNO DE LOS POLIMORFISMOS	425
5.3 DISCUSIÓN DE LA SECUENCIACIÓN DEL EXÓN DEL RECEPTOR DE LA MELANOCORTINA (MCR4).....	465
5.4 DISCUSIONES DE LAS INTERACCIONES OBTENIDAS	467
6. CONCLUSIONES.....	473
7. BIBLIOGRAFÍA.....	475
8. ÍNDICE DE FIGURAS.....	517
9. ÍNDICE DE TABLAS.....	523

TERMINOLOGÍA

Las abreviaturas utilizadas en esta tesis son las siguientes:

5HT:	Neurotransmisor serotonina.
α -MSH:	Hormona estimulante de los melanocitos.
A:	Adenina.
ADN:	Ácido desoxirribonucleico.
AG:	Ácidos grasos.
AGRP:	Péptido Agouti relacionado.
ApoA-IV:	Apolipoproteína de tipo A fracción IV.
ApoE:	Apolipoproteína de tipo E.
APOE:	Gen de la apolipoproteína de tipo E.
ARC:	Núcleo arqueado o arcuato.
ARN:	Ácido ribonucleico.
ATP:	Adult Treatment Panel.
C:	Citosina.
CART:	Transcrito regulado por amfetamina y cocaína.
CCK:	Colecistoquinina.
CETP:	Gen de la proteína de transferencia del éster de la colesteroína.
Cpe:	Gen de la enzima carboxipeptidasa.
DM:	Diabetes Mellitus.
DT:	Desviación típica.
ECV:	Enfermedades cardiovasculares.
EDTA:	Ácido etilendiaminotetraacético.
EEUU:	Estados Unidos de América.
G:	Guanina.
GLP-1:	Péptido 1 análogo al glucagón.
HDL:	Lipoproteínas de alta densidad.

HDL-C:	Colesterol HDL.
HSL:	Lipasa sensitiva a hormonas.
HTA:	Hipertensión arterial.
IC:	Intervalo de confianza.
IDF:	International Diabetes Federation.
IGFBP:	Proteínas transportadoras de factores de crecimiento de tipo insulínico.
IMAO:	Inhibidores no selectivos e irreversibles de la monoaminoxidasa.
IOTF:	International Obesity Task Force.
ISRS:	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.
IMC:	Índice de masa corporal.
LBA:	Leptin-binding-activity.
LDL:	Lipoproteínas de baja densidad.
LDL-C:	Colesterol LDL.
LH:	Lipasa hepática.
LIPC:	Gen de la lipasa hepática.
LPL:	Gen de la lipoprotein lipasa.
MAPA:	Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.
MC4R:	Gen del receptor 4 de la melanocortina.
MESYAS	Metabolic Syndrome Active Subjects.
NCEP:	National Cholesterol Education Program.
NCHS:	Centro Nacional para Estadísticas en Salud de EEUU.
NPV:	Núcleo paraventricular.
NPY:	Neuropéptido Y.
NTS:	Núcleo del tracto solitario.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
OR:	Odds Ratio.
pb:	Par de bases.
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa.
PKA:	Proteína kinasa A.
PLIN:	Gen de la apolipoproteína perilipina.
POMC:	Proopiomelanocortina.
PP:	Polipéptido pancreático.
PPAR:	Gen de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas.

PRL:	Nivel plasmático de receptor de leptina.
PUFA:	Ácidos grasos poliinsaturados.
R ² (r ²):	Coefficiente de determinación (modelos de regresión lineal).
RB3:	Gen del receptor beta-3-adrenérgico.
RFLP:	Polimorfismos de longitud en los fragmentos de restricción.
RI:	Resistencia a la insulina.
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear.
SENC:	Sociedad Española de Nutrición Comunitaria.
SEEDO:	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.
SEEN:	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.
SHBG:	Proteína transportadora de hormonas sexuales.
SM:	Síndrome metabólico.
SNC:	Sistema nervioso central.
SNP:	Polimorfismos de único nucleótido.
SNRPN:	Gen de la nucleorriboproteína.
SNS:	Sistema nervioso simpático.
SR-BI:	Gen del receptor del recolector de clase B y tipo I.
T:	Timina.
TAC:	Tomografía Axial Computerizada.
TaqIB:	Enzima de restricción.
TG:	Triglicéridos o triaglicéridos.
UCP:	Proteínas desacoplantes mitocondriales.
VLDL:	Lipoproteínas de muy baja densidad.
WHO:	World Health Organization.

INTRODUCCIÓN

No existe una sola “obesidad” sino múltiples “enfermos obesos” que deben ser tratados individualmente con un planteamiento ajustado a su idiosincrasia y a las características de su personal obesidad.

Marià Alemany

1.1 La Obesidad: definición

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica que se define como un exceso de grasa corporal, que suele ir acompañado de un peso superior al considerado como normal para una persona con la misma talla, edad y sexo. En éste hay que identificar si el exceso ponderal se debe al acúmulo de tejido adiposo, al aumento de masa muscular o a retenciones de líquido secundarias a otras afecciones. Por tanto, una definición más completa de la obesidad como un síndrome heterogéneo o enfermedad crónica multifactorial compleja caracterizada por el aumento de tejido adiposo, influida por factores metabólicos, fisiológicos, genéticos, celulares, moleculares, culturales y sociales (Comuzzie AG et al, 2001). Esta enfermedad crónica es un fenotipo complejo como resultado acumulativo de periodos de desequilibrio entre el ingreso y el gasto energético, de la distribución de las reservas energéticas y de la capacidad de adipogénesis (Loos RJ y Bouchard C, 2003), acompañada de una serie de complicaciones que van a requerir un tratamiento de por vida, con un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y con un acortamiento de la esperanza de vida (Fontaine KR et al, 2003).

Clásicamente, el tejido adiposo se ha considerado como un reservorio de energía, pero no sólo actúa como almacén de moléculas grasas, además de esta función metabólica, sintetiza y libera diversas hormonas relacionadas con el metabolismo y la regulación de la ingesta, es un órgano que genera y recibe información. Los adipocitos presentan diversas funciones similares a las células inmunitarias como la producción de adipocitoquinas, que median en los cambios

del síndrome metabólico (Wajchenberg BL, 2000), por lo que la obesidad se puede considerar como el agrandamiento e inflamación de un órgano secretor (Weisberg SP et al, 2003; Wellen KE y Hotamisligil GS, 2003; Xu H et al, 2003).

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que existe una asociación entre la obesidad y el riesgo de enfermedad y discapacidad, y en concreto la grasa intraabdominal está relacionada con un riesgo metabólico y cardiovascular elevado (Arner P, 1997). Existen diferentes métodos de evaluación de la grasa corporal (tabla 1.1) que se pueden agrupar fundamentalmente en las técnicas de medición antropométrica y en otros sistemas como el análisis de la composición corporal o como las técnicas de imagen, pero por su complejidad técnica o por su coste económico, algunos sólo suelen utilizarse en trabajos de investigación. El cribado o medición de la obesidad tiene por objeto la prevención de su desarrollo en los sujetos normopeso y la reducción de peso en los obesos, con el fin de evitar la aparición de patologías asociadas a la obesidad (Canadian Task Force, 1994).

Tabla 1.1. Técnicas de medida de la grasa corporal

Absorciometría de energía dual de rayos X (DEXA)
Activación de neutrones
Antropometría (IMC, perímetros de cintura y cadera, pliegues cutáneos)
Conductividad eléctrica corporal total (TOBEC)
Densitometría
Ecografía
Impedanciometría
Interactancia infrarroja o absorciometría por infrarrojos
Resonancia magnética nuclear (RMN)
Técnicas dilucionales (medición corporal total de agua, potasio o grasa)
Tomografía axial computerizada (TAC)
Ultrasonidos (ecografía)



Figura 1.1. Medidas antropométricas (perímetro de cintura, peso, plicometría)

Los comités internacionales de expertos y los consensos recomiendan el empleo de datos antropométricos para la clasificación corporal. La **antropometría** (peso, pliegues cutáneos, perímetro de cintura) es el método más utilizado tanto en la práctica clínica como en la investigación epidemiológica por ser un método sencillo y fiable (Foz M y Formiguera X, 1998; Lohman TG et al, 1998; González CA et al, 2000), aunque su precisión en la evaluación de la distribución de la grasa es controvertida (Despres JP et al, 1991). El cálculo del **Índice de Masa Corporal** (IMC), también conocido como Índice de Quetelet o en inglés Body Mass Index (BMI), se considera el método de referencia para el diagnóstico de la obesidad. Aunque múltiples estudios han demostrado la aceptable correlación entre la medición del IMC con la composición de grasa corporal, hay que tener en cuenta que existen limitaciones en su medición en los sujetos deportistas o musculosos y en los ancianos (Fernández-Real JM et al, 2001). La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1995 estableció 4 grados de IMC y posteriormente en 1998 redefinió y amplió dichos criterios (tabla 1.2). En España, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) ofrece una clasificación más detallada delimitando distintos grados de sobrepeso y obesidad (tabla 1.3).

Aunque estos criterios de obesidad de la OMS son los más aceptados internacionalmente y presentan buenas correlaciones para las poblaciones europeas y norteamericanas, son cuestionados para algunas poblaciones como las Inuit, en las que estos valores establecidos en la clasificación de la obesidad no presentan el mismo grado de riesgo metabólico (Young TK et al, 2007).

Tabla 1.2. Clasificación del IMC según los criterios de definición de la OMS (1995 y 1998)

Grados según la OMS 1995	IMC (kg/m²)
Cifras normales	18,5-24,99
Sobrepeso grado 1	25-29,99
Sobrepeso grado 2	30-39,99
Sobrepeso grado 3	≥40
Grados según la OMS 1998	IMC (kg/m²)
Bajo peso	<18,5
Normal	18,5-24,9
Sobrepeso (obesidad grado I)	25-29,9
Obesidad grado II	30-34,9
Obesidad grado III	35-39,9
Obesidad grado IV	≥40

Tabla 1.3. Clasificación del IMC según los criterios de definición de la SEEDO (2000)

Grado	IMC (kg/m²)
Peso insuficiente	<18,5
Normal	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad tipo I	30-34,9
Obesidad tipo II	35-39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40-49,9
Obesidad tipo IV (extrema)	≥50

Las clasificaciones mostradas anteriormente no sirven para la población infantil y juvenil, pudiendo utilizar en estos casos los **nomogramas** de los Centers for Disease Control and Prevention (Daniels SR et al, 2005), que consisten en unas tablas específicas para la edad y sexo, que utilizando el IMC establecen la obesidad a través de percentiles, considerando dentro de la normalidad entre el percentil 5-85, como sobrepeso entre el 85-95 y obesidad a los niños que superan el percentil 95, o las tablas de Cole TJ et al (2000), cuyo empleo proponen comités de expertos como la International Obesity Task Force (IOTF) y establece sobrepeso con el percentil 85 y obesidad en el percentil 97.

En el estudio del paciente obeso no sólo interesa saber la cantidad total de grasa corporal del sujeto, sino también su distribución, ya que ésta adquiere una especial trascendencia al estar relacionada independientemente con la morbilidad y riesgo cardiovascular. Por este motivo el estudio de la distribución del tejido graso adquiere un interés especial.

Otro cálculo útil para la evaluación y clasificación de la obesidad es la determinación de los **pliegues cutáneos o plicometría**, aunque presenta algunas limitaciones, debido a que la medida con el plicómetro del pániculo adiposo y aún más en el caso de los grandes pliegues, puede mostrar notables variaciones debido a la dificultad de pinzarlo de forma correcta. Este método se considera representativo si se hacen medidas en diferentes localizaciones del cuerpo, pero hay que recordar que mide sólo la grasa subcutánea y no la visceral. Se han propuesto diversas fórmulas, siendo la de Durnin JV y Womersley J (1974) las más recomendadas para la población caucásica. Ésta refleja la medida de cuatro pliegues cutáneos: bíceps, tríceps, subescapular y suprailíaco, y como considera tanto la edad como el sexo, muestra menor error de predicción (Jackson AS y Pollock ML, 1978; Jackson AS et al 1980).

Podemos diferenciar distintos perímetros según donde se realice la medida del contorno anatómico utilizando una cinta métrica (Consenso SEEDO 2000):

- La **circunferencia o perímetro de la cintura** es la medida en el punto medio entre la última costilla y el margen superior de la cresta iliaca, o medido al inicio de una leve espiración (espiración no forzada) y a la altura de espinas ilíacas anterosuperiores en bipedestación, presenta una gran correlación con la grasa abdominal (Pouliot MC et al, 1994) y se considera un buen marcador del riesgo cardiovascular y metabólico. Se define como valor de riesgo según las medidas del Adult Treatment Panel III (ATP-III) una circunferencia igual o superior a 102 cm en el varón y de 88 cm para la mujer, y según la International Diabetes Federation (2005) en población europea, la obesidad central es definida por la medida del perímetro de la

cintura igual o superior a 94 cm en el varón y de 80 cm para la mujer (Holt RI, 2005). Cuando el IMC es mayor de 35 kg/m^2 , las personas suelen superar los citados puntos de corte, por lo que el perímetro de cintura pierde su valor predictivo creciente de riesgo de sufrir condiciones patológicas asociadas al acúmulo de grasa visceral.

- El **perímetro o circunferencia de la cadera** debe medirse sobre las nalgas a nivel de los trocánteres mayores.
- La **circunferencia del muslo** es el perímetro a nivel de la raíz del muslo en sentido horizontal y paralelo al plano del suelo.

A partir de la relación de estos tres últimos perímetros, se establecen dos índices antropométricos, el índice cintura/muslo y el más utilizado, el índice cintura/cadera:

- El **índice cintura/muslo** se considera normal con valores superiores a 1,6 en los varones y 1,4 en las mujeres.
- El **índice cintura/cadera** predice mejor que el índice cintura/muslo los riesgos de morbilidad y mortalidad (Han TS et al, 1995). Se considera normal cuando la relación es inferior a 1 en el varón y a 0,85 en la mujer.

Si bien siguen utilizándose estos índices en los estudios epidemiológicos, actualmente se considera que el perímetro de la cintura es un buen indicador de obesidad, ya que es más homogéneo y tiene una correlación más estrecha con la cantidad de grasa visceral en ambos sexos y en los cambios que se producen con la pérdida de peso, siendo mejor predictor del riesgo cardiovascular que la relación cintura/cadera (Pouliot MC et al, 1994; SEEDO 2005).

Según la distribución corporal de la grasa Vague J et al (1987) distinguen tres tipos de obesidad:

- La **obesidad de distribución homogénea o mixta** es aquella en la que el exceso de grasa corporal se halla sin predominio en ningún área anatómica concreta.
- La **obesidad intraabdominal o androide** es más frecuente en varones y se representa por la forma física de una manzana. Si se utiliza el ICC como se ha mencionado anteriormente, la obesidad será androide si éste es mayor de 0,85 en mujeres y de 1 en hombres, y si se considera el perímetro de cintura como referencia si es mayor de 80 cm en las mujeres y de 94 cm en

los hombres. Ahora bien, la localización de la grasa abdominal puede ser subcutánea o visceral, pudiendo ser evaluada mediante las técnicas de imagen como la Tomografía Axial Computerizada o la Resonancia Magnética Nuclear (Schoen RE et al, 1998). La obesidad visceral conlleva una elevada prevalencia de trastornos del metabolismo de las grasas, hipertensión arterial, gota, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad coronaria, debido a que el tejido adiposo intraabdominal tiene más actividad metabólica que el tejido adiposo de otras localizaciones, estos adipocitos abdominales se encuentran hipertrofiados, presentando una lipogénesis y lipólisis superior a lo normal.

- La **obesidad ginoide o glúteo-femoral** es el fenotipo femenino y se caracteriza en el acúmulo de tejido graso en zona de glúteos, caderas y zona femoro-poplíteo. Se representa por la forma física de una pera. Este tipo de obesidad presenta un cociente cintura cadera inferior a 1 en el varón e inferior a 0,85 en la mujer. En los casos dudosos de diagnóstico de obesidad ginoide, puede reforzarse éste con el índice cintura/muslo, que se caracteriza por ser inferior a 1,6 en el varón e inferior a 1,4 en la mujer. La obesidad ginoide conlleva una elevada prevalencia de trastornos circulatorios, respiratorios y mecánicos.

Dentro de las técnicas para establecer la composición corporal cabe destacar la **densitometría** a través de la evaluación de las diferentes densidades (masa grasa y masa no grasa), y la **impedanciometría** o impedancia bioeléctrica en la valoración complementaria a las mediciones antropométricas. La bioimpedancia tiene las ventajas de ser una técnica no invasiva, fácil de realizar, con una buena fiabilidad y que no requiere una gran inversión. Se basa en la resistencia del cuerpo a la conducción eléctrica, pudiendo diferenciar masa magra y masa grasa, pero está limitada en los pacientes que presentan edemas o alteraciones de distribución de líquidos (Chavarría-Arciniega S, 2002). En varones adultos se considera dentro de la normalidad una composición grasa corporal entre el 12 y el 20% del peso total, mientras que en las mujeres adultas es normal un porcentaje entre el 20 y el 30% del peso corporal. Se considera como situación límite cuando los hombres presentan un porcentaje corporal de masa grasa del 21 al 25% y a las mujeres cuando se encuentran entre el 31 y 33% de composición grasa. Por lo que podemos clasificar a los varones como obesos si presentan más de un 25% de masa grasa en su composición corporal y a las mujeres como obesas si superan el 33% de su constitución grasa (AAACE/ACE Task Force 1998).

Las técnicas de imagen son métodos no invasivos que aportan mayor discriminación tisular, como la **absorciometría de energía dual de rayos X**, el estudio mediante **activación de neutrones**, los **ultrasonidos** (ecografía), los **rayos infrarrojos**, la **tomografía axial computerizada** (TAC) y la **resonancia magnética nuclear** (RMN) (Tornaghi G et al, 1994; Cucchi E et al, 1997; Jebb SA, 1997; Chavarría-Arciniega S, 2002). Dentro de éstas técnicas las que ofrecen mayor definición de la composición corporal son la TAC y la RMN.

La TAC es un método muy exacto que ha demostrado su valor como técnica para la medición de la grasa abdominal (Jensen MD et al, 1995), en el que se hace solamente un corte tomográfico a nivel de la vértebra lumbar L4. La cantidad de grasa visceral y de la grasa total se obtiene en centímetros cuadrados, considerándose dentro de la normalidad cifras inferiores a 150 cm² para la población caucásica. Sus principales limitaciones son el alto coste económico y la exposición a la radiación del paciente limitando el número de mediciones, por lo que su utilidad clínica está en controversia (Chavarría-Arciniega S, 2002).

Con la RMN se obtienen imágenes de gran contraste entre la intensidad de señal de la grasa y la de los tejidos adyacentes, permitiendo cuantificar e identificar con relativa facilidad la situación del depósito graso (Staten MA et al, 1989; Gray DS et al, 1991). Esta técnica permite diferenciar en la obesidad abdominal si el depósito graso se distribuye en grasa intraabdominal (aquella limitada por la cavidad peritoneal con inclusión de la grasa mesentérica) o grasa en el tejido subcutáneo. Si el acúmulo de grasa es mayor del 40% en la forma intraabdominal se clasifica como obesidad de tipo androide, presentando parámetros clínico-analíticos de mayor riesgo cardiovascular (Concepción L et al, 2001), y si la distribución de grasa es mayor del 40% en el tejido subcutáneo se clasifica como obesidad de tipo ginoide (Fujioka S et al, 1987). En la figura 1.2 se observa una imagen por RMN en un caso de distribución de grasa subcutánea (tipo ginoide) y en la figura 1.3 un acúmulo graso intraabdominal característico del tipo androide. La principal limitación de la RMN, como en la TAC, es el alto coste económico de esta prueba de imagen que impide su uso rutinario (Ross R et al, 1993).



Figura 1.2. RMN de distribución grasa subcutánea (obesidad ginoide)



Figura 1.3. RMN de distribución grasa intraabdominal (obesidad androide)

1.2 Magnitud del problema

La obesidad como enfermedad crónica multifactorial, tiene una gran trascendencia sociosanitaria y económica. En la actualidad es la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados, con múltiples repercusiones orgánicas que suponen un problema social y de salud pública de primera magnitud. Las complicaciones de la obesidad la han convertido en la segunda causa de mortalidad prematura y evitable después del tabaco (Salas-Salvadó J et al, 2007). Esta afección no se consideró como enfermedad crónica hasta la conferencia de consenso del National Institutes of Health (NIH) de 1985. Actualmente, la obesidad es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por el grupo internacional de trabajo en obesidad (International Obesity Task Force - IOTF) como la epidemia del siglo XXI. A mediados de los 90 ya se estimó que al menos el 8% de las muertes en España eran atribuibles a la obesidad (Banegas JR et al, 2003). El gasto sanitario derivado de la obesidad en el mundo occidental oscila entre el 2-8% del presupuesto sanitario total, estimándose el coste sanitario anual medio un 44% mayor para un individuo con $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ que para un sujeto con $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ (Pereira JL y García-Luna PP, 2005).

A nivel mundial se estima que más de mil millones de personas adultas tienen sobrepeso, y de ellas unos 300 millones son personas obesas. No obstante, esta enfermedad afecta prácticamente a todos los países del mundo, no sólo a los países industrializados, existiendo un 50% de la población mundial con problemas de exceso de peso y cerca del 20% con obesidad. No cabe duda, de que esta epidemia se ha ramificado desde los países altamente industrializados, con niveles de ingresos elevados, hacia las naciones con escaso potencial económico e industrial o en vías de desarrollo, que han moldeado sus hábitos con cambios en su urbanización mediante el uso de la tecnología y con el acceso fácil a grandes cantidades de comida procesada, cambiando drásticamente los estilos de vida en estos países hacia el consumo de alimentos ricos en grasas saturadas y al sedentarismo. Desde la perspectiva actual se podría definir la obesidad como una mala adaptación de nuestra especie, que vive hoy en día en un mundo con gran desarrollo tecnológico, con un genotipo de la prehistoria que evolucionó en unas etapas donde la supervivencia estaba basada en la caza y recolección, con una escasez de alimentos y una gran actividad física (Lindsay RS y Bennett PH, 2001).

De acuerdo con el National Centers for Health Statistics (NCHS) la incidencia de la obesidad en adultos norteamericanos apenas cambió entre los años 1960 y

1976, pero se duplicó entre 1976 y 1999 (estudio NHANES). En 2002, el 64% de la población adulta de los EEUU presentaba sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y el 31% obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Esta situación se presentó también en la población infantil y adolescente entre los años 1999 y 2002 (Daniels SR et al, 2005). Los resultados del estudio longitudinal Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) han puesto de manifiesto la tendencia ascendente de esta epidemia, sobre todo con un aumento considerable del sobrepeso y obesidad en la raza negra (Friedman GD et al, 1988; Lewis CE et al, 2000). La revisión reciente de Wang Y y Beydoun MA (2007) aporta resultados sobre las mujeres de origen hispano, los niños negros e hispanos, los nativos americanos y de los habitantes de las islas del pacífico. Este aumento en el continente americano, en Australia, así como en Asia, podría explicarse teniendo en cuenta circunstancias como la transición epidemiológica o cambios de población desde zonas rurales a urbanas, y como los cambios del estilo de vida, que incluiría una baja actividad física y cambios del patrón alimentario entre otros factores (Lerman-Garber I et al, 1999; Sichieri R et al, 1994; Bennett SA y Magnus P, 1994; Popkin BM et al, 1995).

Respecto a los países europeos, aunque también se ha observado la misma tendencia, la prevalencia tiene proporciones inferiores a las descritas en los Estados Unidos. Además, la prevalencia de esta enfermedad en Europa tiene una gran variabilidad entre países (WHO MONICA Project), oscilando ésta entre el 30% en la población adulta de la antigua Yugoslavia al 5% de Suiza (Molarius A et al, 2000; International Obesity Task Force 2003; Seidell JC, 2002). El estudio del Institute of European Food Studies realizado en 1997 (Kearney JM et al, 1999) reveló que la mayor prevalencia de obesidad estaba en el Reino Unido (12%) y en España (11%), mientras que en otros países cercanos a la península ibérica, como Francia o Italia, presentaban una menor prevalencia (7%). En resumen, se detecta una mayor prevalencia de la obesidad en los países del Este europeo frente al Oeste, y mayor prevalencia en los países del Sur de Europa frente a los del Norte.

En la figura 1.4 se muestra la prevalencia del sobrepeso y la obesidad, así como su distribución geográfica en Europa (figura de Varo JJ et al, 2002):

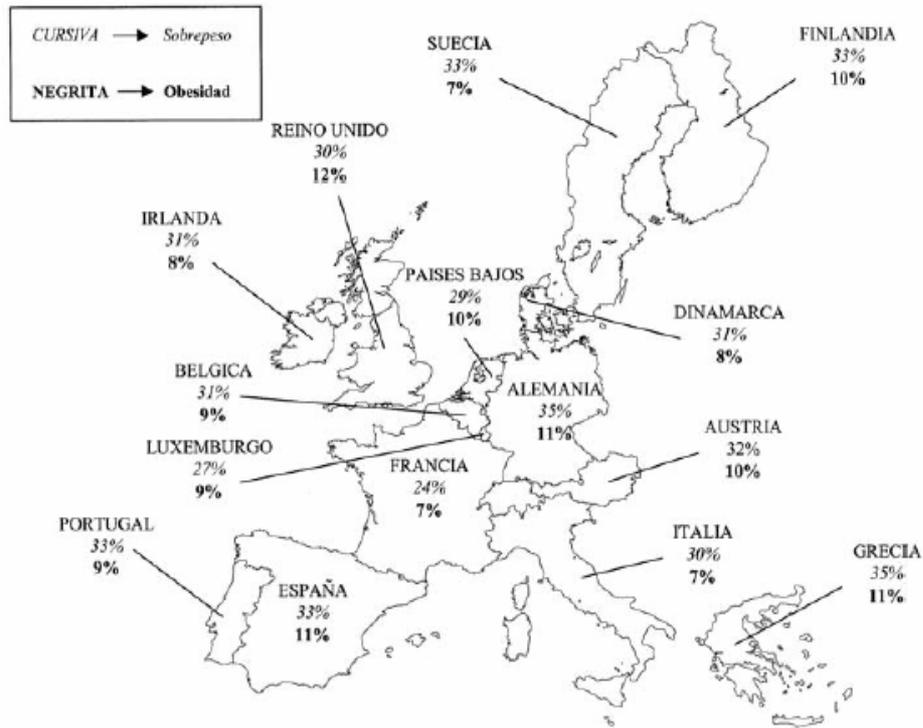


Figura 1.4. Distribución geográfica de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en Europa

En comparación con el resto de Europa, España se sitúa en una posición intermedia en el porcentaje de adultos obesos, y en la población infantil presenta una de las cifras más altas, sólo superada por los niños de Italia, Malta y Grecia. En España, las tendencias de la obesidad infantil y juvenil indican un incremento de la prevalencia en las últimas décadas, triplicándose en los últimos 20 años, alcanzando el 14% (estudio enKid). Estos datos epidemiológicamente son importantes porque la obesidad en la infancia, en especial en la segunda década de la vida, es un potente predictor de la obesidad en el adulto (Serra-Majem L et al, 2003).

En la figura 1.5 se muestra la prevalencia de la obesidad en hombres y en mujeres, así como su distribución geográfica según regiones en España por el estudio DORICA (figura de Aranceta-Bartrina J et al, 2005):

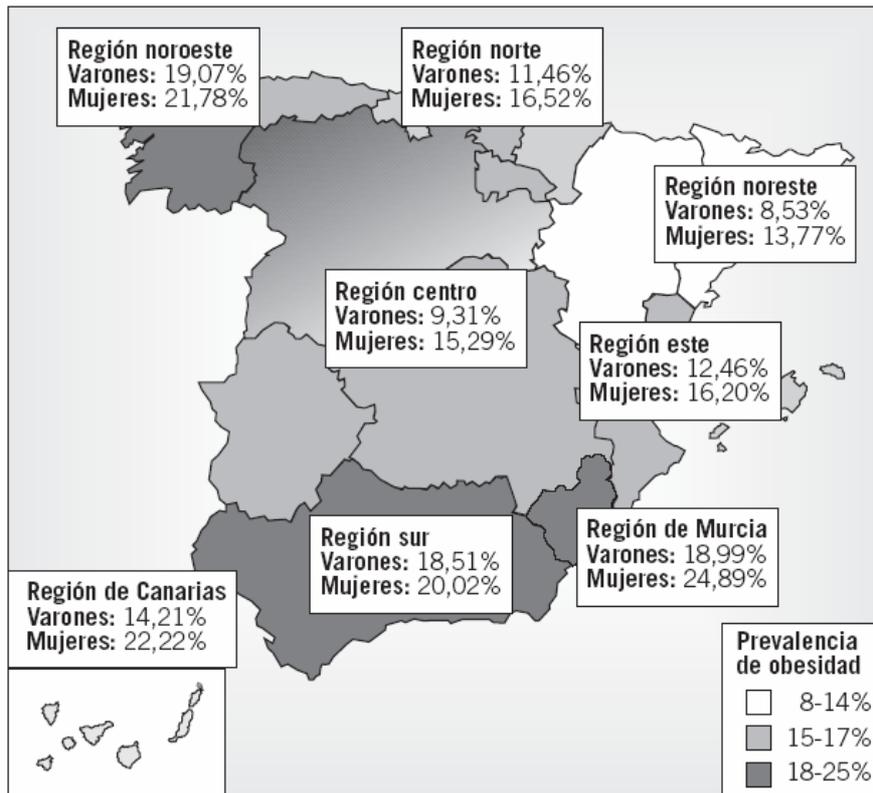


Figura 1.5. Distribución geográfica de la prevalencia de obesidad en España

Al estudiar la prevalencia de obesidad en la población adulta de España por regiones, se observan diferencias geográficas, siendo ésta más frecuente en las regiones del noroeste, sureste e Islas Canarias. Se estima que las variaciones geográficas en el IMC en España se deben al sedentarismo y la ingesta energética, mientras que las variaciones regionales se deben solamente al nivel de educación de la población (Gutiérrez-Fisac JL et al, 1999). La distribución geográfica de la obesidad y sobrepeso en España en la infancia (estudio enKID) muestra una situación muy semejante a la descrita en la población adulta por Aranceta J et al (2005), observándose cifras más elevadas en Andalucía e Islas Canarias, y más bajas en el noreste peninsular. Dentro de cada región se puede observar que la probabilidad de padecer sobrepeso y obesidad es mayor en las áreas rurales que en las urbanas.

1.3 Fisiología de la obesidad

1.3.1 Sistema neurológico del centro regulador del apetito

El sistema nervioso entérico y el tracto gastro-intestinal se encuentran en comunicación con el sistema nervioso central (SNC) a través del sistema nervioso autónomo. Las aferencias hacia el SNC son transmitidas por los nervios espláncnicos y nervio vago, la mayoría de fibras llegan al núcleo del tracto solitario del bulbo raquídeo y otras hasta el hipotálamo (núcleo paraventricular y núcleo arcuato) (figura 1.8), formando los dos centros principales a nivel cerebral reguladores del apetito (Konturek SJ et al, 2004), los cuales presentan una interconexión clara entre si.

- El núcleo ventromedial es el centro de la saciedad, es un área clave en la ingesta para sólidos y líquidos. La lesión de este núcleo produce hiperfagia y obesidad por predominio del centro del hambre. La inyección de neuromoduladores orexígenos (neuropéptido Y (NPY), noradrenalina, galanina, GABA, opiáceos, etc.) produce un aumento de la ingesta, y la inyección de anorexígenos (colecistoquinina, serotonina, CRH, etc.) produce una disminución de la ingesta.
- El núcleo arqueado o arcuato (ARC), es el centro del hambre. Su importancia radica en la presencia de altas concentraciones de neuropéptido Y. Presenta dos circuitos neuronales, uno inhibidor de la ingesta al expresarse la proopiomelanocortina (POMC) y el transcrito regulado por amfetamina y cocaína (CART), y el circuito orexigénico al expresarse el neuropéptido Y y el péptido Agouti relacionado (AGRP) que inhiben los receptores de la melanocortina 3 y 4 (Wynne K et al, 2005).

Otros centros de gran importancia en la regulación del apetito son (figura 1.6):

- Núcleo del tracto solitario (NTS). En este núcleo se integran las señales de saciedad procedentes de los circuitos centrales sensibles a la leptina, y las señales procedentes desde el estómago y el intestino delgado a través de las fibras vagales y simpáticas (Yuan CS et al, 1999).

- Dorsomedial
- Área preóptica medial
- Núcleo supraquiasmático
- Núcleo dorsal del X par craneal
- Área postrema

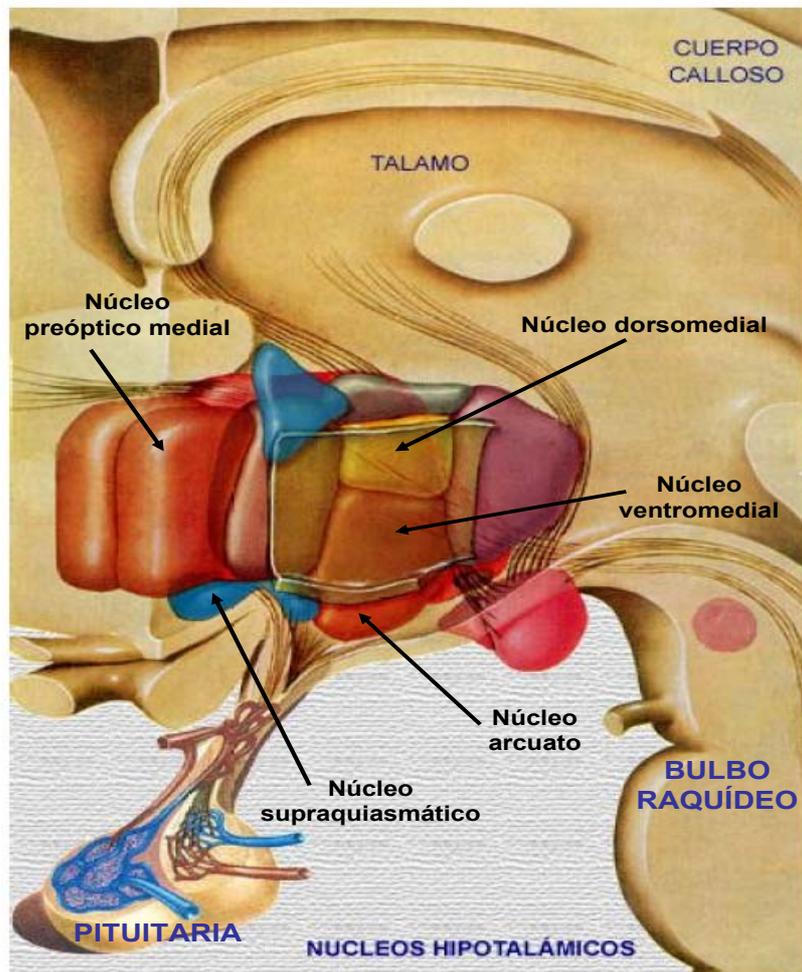


Figura 1.6. Núcleos hipotalámicos relacionados con la regulación del apetito

1.3.2 Bases del control de la ingesta

El ritmo de alimentación o el número de comidas diarias varía según la disponibilidad de los alimentos, la situación socio-económica, la oportunidad, el nivel cultural, y otros factores relacionados con el estilo de vida; pero la mayoría de las personas mantienen estable su peso corporal a lo largo de su vida. En el control de la ingesta pueden diferenciarse dos sistemas de regulación, uno a corto plazo y otro a largo plazo.

1.3.2.1 Sistema de regulación a largo plazo

El sistema de regulación de la ingesta a largo plazo (figura 1.7) se basa en las señales de adiposidad, las cuales son proporcionales al tamaño de las reservas energéticas en forma de grasa. Destacan tres moléculas o señales de adiposidad en este sistema: la insulina, la leptina y la ghrelina.

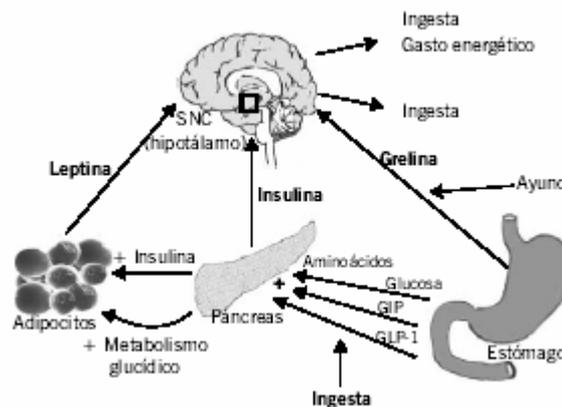


Figura 1.7. Vías de la regulación central de la ingesta

(de Palou A et al, 2004)

- **Insulina**

La insulina es secretada a nivel pancreático en respuesta a los nutrientes circulantes (glucosa y aminoácidos) y a otras hormonas incretinas. Según Woods SC et al (1974) la insulina es un regulador a largo plazo de la ingesta, del balance energético y de la adiposidad corporal. Ante una misma cantidad de glucosa, los obesos suelen presentar una secreción de insulina más elevada que los individuos con normopeso, por lo que los niveles plasmáticos de insulina

serán proporcionales a la ingesta reciente y a la grasa corporal (Havel PJ et al, 1999). Esta molécula tiene un efecto inhibitorio de la ingesta, y además aumenta la actividad simpática central y el gasto energético (Schwartz MW et al, 2000). Por lo tanto, a largo plazo controla a la baja el tamaño de la ingesta y tiene un efecto anabólico a nivel periférico, incrementa la síntesis de lípidos y su almacenamiento (Palou A et al, 2004). Un humano con una secreción baja de insulina podría tender a la hiperfagia y al consumo de dietas ricas en grasas (Tataranni PA y Ravussin E, 1997).

- **Leptina**

La leptina es una hormona producida sobre todo por el tejido adiposo, que regula la ingesta a corto y largo plazo. Sus niveles plasmáticos son proporcionales al tamaño de las reservas de grasas, observándose niveles elevados de leptina y resistencia a esta hormona en obesos. Atraviesa la barrera hematoencefálica a través de un sistema saturable, teniendo un efecto central, mayoritariamente en las neuronas hipotalámicas, de inhibición de la ingesta y de incremento del gasto energético (Zhang Y et al, 1994; Tartaglia LA et al, 1995; Blundell JE et al, 2001). Los animales con déficit de leptina, o productores de una hormona no funcional, o aquellos con defectos en su receptor, se caracterizan por hiperfagia, obesidad, diabetes, hipotermia e infertilidad (Zhang Y et al, 1994; Montague CT et al, 1997; Strobel A et al, 1998). La leptina actúa como regulador de la ingesta a largo plazo (figura 1.8) en las situaciones de déficit energético y como señal ante una situación de ayuno (Ahima RS y Flier JS, 2000). La leptina producida a nivel gástrico es liberada tras la ingesta y actuaría a corto plazo (figura 1.8) en el control del tamaño de la ingesta como otros péptidos gastrointestinales como la colecistoquinina. Los niveles de leptina son mayores en las mujeres, en obesos, y ante estímulos como la glucosa, la insulina, la sobreingesta o por los niveles de estradiol; mientras que son menores en los varones, ante los cortos períodos de ayuno o ante las restricciones dietéticas, es inhibida por la testosterona, y con el consumo de dietas ricas en grasas, ya que inducen un descenso de insulina (Havel PJ et al, 1996; Havel PJ, 1997; Havel PJ et al, 1999; Saad MF et al, 1998; Baumgartner RN et al, 1999; Isidori AM et al, 2000).

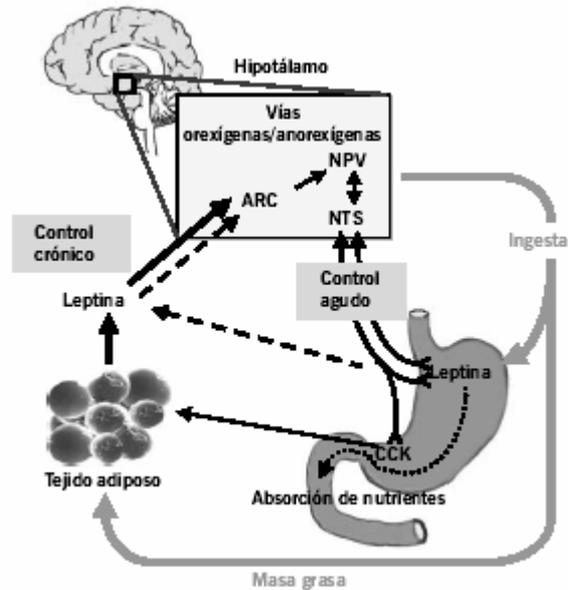


Figura 1.8. Esquema de la acción central y periférica de la leptina
(de Palou A et al, 2004)

- **Ghrelina**

La ghrelina, al igual que la leptina, ha sido implicada directamente en el control a corto y largo plazo de la ingesta (Wang G et al, 2002). Se produce en las células endocrinas gástricas, y su paso a la circulación aumenta la ingesta a corto plazo y el peso corporal (Wren AM et al, 2001). Además, es estimuladora de otros péptidos orexígenos (NPY, AGRP) y podría ejercer un papel en la regulación del comportamiento alimentario en el momento de inicio de la ingesta (Cummings DE et al, 2001; Hinney A et al, 2002). Los niveles plasmáticos de ghrelina son elevados en la situación de ayuno y ante la pérdida de peso, mientras que disminuyen tras la ingesta (Palou A et al, 2004). Mientras que los individuos obesos presentan niveles de ghrelina bajos, en los sujetos con anorexia se han hallado niveles elevados (Otto B et al, 2001).

1.3.2.1 Sistema de regulación a corto plazo

El sistema de regulación de la ingesta a corto plazo (figura 1.9) actúa modulando las señales de saciedad que se generan tras la entrada de alimento en el tracto digestivo, dichas señales regulan la cantidad de comida y la duración de la ingesta en un corto período de tiempo. Podemos diferenciar en:

- Señales mecánicas debidas a la distensión gástrica transmitidas a través de las vías aferentes del nervio vago.
- Señales químicas derivadas de los nutrientes y de los osmosensores del intestino delgado y del hígado, transmitidas también a través de las fibras vagales aferentes. El tracto gastrointestinal en respuesta al alimento secreta una gran variedad de péptidos, como la colecistoquinina (CCK) o el péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1) que inhiben la ingesta en un corto espacio de tiempo.

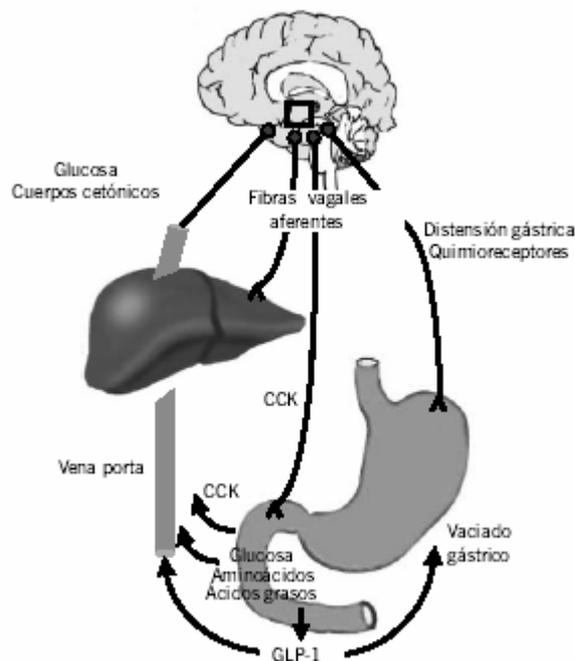


Figura 1.9. Señales en la regulación de la ingesta a corto plazo

(de Palou A et al, 2004)

Los nutrientes también regulan la ingesta a corto plazo dependiendo de la composición, así como de las propiedades físicas del alimento (textura, aroma, sabor, volumen, peso), por lo que pueden afectar a la intensidad y duración de la sensación de saciedad (Palou A et al, 2004). Se diferencian sus efectos según el tipo de macronutriente predominante en el alimento:

- Las proteínas son los macronutrientes con mayor poder saciante debido a la inducción en la secreción de CCK, o por la acción directa de los aminoácidos en el SNC o en receptores hepáticos y vena porta, o por efecto saciante por sí mismos (fenilalanina, triptófano, caseína), o porque algunos aminoácidos son precursores de neurotransmisores implicados en el control central de la ingesta como el triptófano, precursor de la serotonina (Blundell JE, 2006; Niiijima A y Meguid MM, 1995; Rogers PJ y Blundell JE, 1994).
- Los hidratos de carbono tiene una capacidad saciante similar a las proteínas. Su acción se debe a la secreción de péptidos saciantes (GLP-1 y amilina) al contactar con los receptores de la mucosa del intestino delgado, y al retraso del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal (Feinle C et al, 2002). También existen neuronas hipotalámicas sensibles a la glucosa que podrían participar en la regulación de la ingesta (Campfield LA et al, 1996).
- Las grasas son el nutriente con menor capacidad saciante, y tras un desayuno rico en grasas suele haber una comida posterior más abundante (Blundell JE et al, 1993; Blundell JE et al, 1996). Según el tipo de ácidos grasos podemos encontrar diferencias de saciedad, siendo los de cadena corta y las grasas poliinsaturadas las más saciantes (Alfenas RC y Mattes RD, 2003). El contacto de la grasa con el intestino estimula la secreción de la apolipoproteína AIV (apo AIV) en el propio intestino y en el hipotálamo, que tendría un efecto inhibitorio de la ingesta en el sistema nervioso central. Pero en los pacientes con una dieta habitual rica en grasas, se reduce esta respuesta en la secreción de apoAIV, por lo que se predispone a la hiperfagia y a la obesidad (Tso P et al, 2001).

1.3.3 Señales relacionadas con la regulación del apetito

Las señales reguladoras según su efecto se agrupan en reductoras del apetito o anorexígenos, y en estimulantes del apetito u orexígenos.

Tabla 1.4. Señales reductoras del apetito o anorexígenos

Hormona:	Secreción:	Actúa en:
Amilina	Páncreas	Páncreas, estómago, SNC
Apolipoproteína A-IV	Yeyuno e ileón	Hipotálamo
Bombesinas: NMB y PLG	Tracto gastrointestinal	Antro gástrico y SNC
CART	Núcleo arqueado	Receptores de melanocortina en SNC
Colecistoquinina (CKK)	Duodeno y yeyuno	SNC vía vagal
CRH y urocortina	Núcleo paraventricular	Hipotálamo
Dopamina e Histamina	Neurotransmisor del SNC	Hipotálamo
Enterostatina	Páncreas e intestino	Núcleo paraventricular
Estrógenos	Tejido adiposo	Vías cerebrales de la leptina
Gastrina	Antro gástrico	Tracto gastrointestinal
GIP y GLP-1	Intestino delgado y grueso	Vía digestiva y núcleo tracto solitario
Insulina	Páncreas	Bulbos olfatorios y núcleo arcuato
Leptina	Tejido adiposo blanco y estómago	Núcleo arqueado
Neurotensina	Hipotálamo	Núcleos hipotalámicos
Oxintomodulina (OXM)	Intestino delgado	Núcleo arcuato
Péptido liberador de prolactina	Núcleos hipotalámicos	Núcleos hipotalámicos
Péptido YY o YY3-36	Mucosa gastrointestinal	Núcleo arcuato y aparato digestivo
Polipéptido pancreático	Páncreas, colon y recto	Núcleo arcuato y tronco encefálico
POMC (precursor de α -MSH)	Eje hipotálamo-pituitario-adrenal	Receptores de melanocortina en SNC
Resistina y TNF- α	Adipocitos maduros	Tejido adiposo
Serotonina	Neurotransmisor del SNC	Nivel pre y postsináptico
TRH	Vía hipotálamo-hipofisaria	Hipotálamo y tiroides

α -MSH: Hormona estimulante de melanocitos. CART: Transcrito regulado por anfetamina y cocaína (del inglés Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript). CRH: Hormona liberadora de corticotropina. GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa. GLP-1: Glucagon-like peptide 1. NMB: Neuromedina B. PLG: Péptido liberador de gastrina. POMC: Proopiomelanocortina. SNC: Sistema nervioso central. TNF- α : Factor de necrosis tumoral. TRH: Hormona liberadora de tirotrópina.

Tabla 1.5. Señales estimulantes del apetito u orexígenos

Hormona:	Secreción:	Actúa en:
AGRP	Principalmente núcleo arcuato	Principalmente n. paraventricular
Andrógenos	Gónadas y suprarrenales	Vías hipotalámicas de la leptina
Endocannabinoides	SNC	Hipotálamo
GABA	Neurotransmisor del HT	Hipotálamo ventromedial
Galanina	Hipotálamo	Hipotálamo
Ghrelina	Principalmente mucosa gástrica	Núcleo arqueado
GHRH	Hipotálamo	Hipotálamo medio
Glucocorticoides	Vía hipotálamo-hipofisaria	Hipotálamo
Glutamato	Neurotransmisor del HT	Hipotálamo
HCM	HT lateral y área paraformical	Hipotálamo
Neuropéptido Y	Áreas hipotalámicas	Núcleo arqueado
Noradrenalina	Neurotransmisor del SNC	Núcleo paraventricular
Opiáceos endógenos	SNC	Hipotálamo
Orexinas A y B	Tracto gastrointestinal	HT, páncreas e intestino

AGRP: Proteína relacionada con Agouti. GHRH: Hormona liberadora de somatropina. HCM: Hormona concentradora de melanina. HT: Hipotálamo.

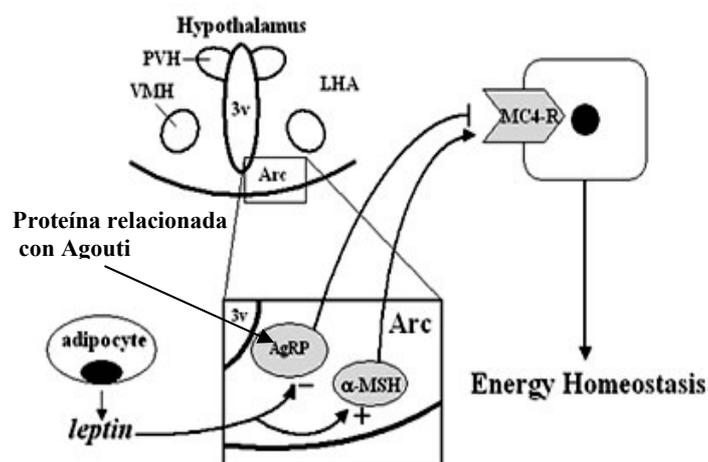


Figura 1.10. Esquema de relación entre péptidos reguladores del apetito

1.3.4 Termogénesis adaptativa

La termogénesis adaptativa, es un proceso regulable fisiológicamente que permite disipar energía en forma de calor mediante la oxidación ineficiente de combustibles. Este proceso se activa en respuesta a estímulos ambientales como el frío, las infecciones, la ingesta excesiva, etc. (Palou A et al, 2000).

La proteína desacoplante UCP1, la más estudiada, se encuentra principalmente en el tejido adiposo marrón, y disipa el calor generado por la actividad de la cadena respiratoria en la membrana mitocondrial (Palou A et al, 1998). En 1997 se descubrieron dos nuevas proteínas desacoplantes homólogas a la UCP1: la UCP2 que se encuentra en muchos tejidos, y la UCP3 localizada en el tejido adiposo marrón y en el músculo esquelético (Ricquier D y Bouillaud F, 2000). No parece que alteraciones en la eficiencia energética de las UCP provoquen directamente obesidad, pero sí que podrían facilitar su desarrollo al alterar la detoxificación asociada a la oxidación de los ácidos grasos (Himms-Hagen J y Harper ME, 2001), existiendo variantes polimórficas candidatas asociadas a la obesidad en relación con el gasto energético de las UCP (Chagnon YC et al, 2003). También podría contribuir a la alteración de los ciclos metabólicos que consumen energía sin ningún fin biológico evidente (tono muscular, mantenimiento de la postura) que se incrementan con la sobrealimentación y disminuyen ante las restricciones energéticas (Levine JA, 2002).

El sistema nervioso simpático (SNS) es la principal vía moduladora de la termogénesis adaptativa desde el SNC. El SNS activa la termogénesis del tejido adiposo marrón en la exposición al frío y la ingesta de alimentos (Lowell BB y Bachman ES, 2003). La termogénesis es estimulada por la leptina a nivel central al activar el SNS, mientras que es inhibida por los esteroides sexuales y por el neuropéptido VGF que aumenta durante el ayuno (Ahima RS et al, 2000; Palou A et al, 2004; Mystkowski P et al, 2000). También se ha podido demostrar que la expresión de las UCP puede ser modificada por los nutrientes, así pues, son estimuladas por el ácido retinoico y los betacarotenos (provitamina A), de forma que ante una dieta deficitaria en vitamina A se reduciría la expresión de las UCP y se favorecería la acumulación de grasas (Rial E et al, 1999; Serra F et al, 1999; Bonet ML et al, 2003). Así mismo se ha observado la estimulación de las UCP mediante las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) como el ácido linoleico, y las dietas ricas en ácido oleico y en ácido láurico (Rodríguez E et al, 2002; Rodríguez VM et al, 2002; Portillo MP et al, 1998).

1.4 Etiología de la obesidad

La obesidad es una enfermedad multifactorial de etiología diversa y en muchas ocasiones desconocida, que está influenciada por factores exógenos o ambientales y por los factores endógenos o genéticos. En el desarrollo de la enfermedad tienen un papel importante las distintas situaciones socioculturales, ambientales, demográficas, socioeconómicas y psicológicas. Es evidente que existe agregación familiar al compartir los mismos genes y los mismos hábitos de vida, es decir, con la misma actividad metabólica (Perusse L et al, 1988). Las causas principales de la epidemia de la obesidad en las últimas décadas hay que buscarlas en cambios de las conductas que están determinadas socialmente. Por lo tanto, se define la obesidad como una enfermedad crónica, compleja, multifactorial, que se desarrolla por una interacción entre los genes y el ambiente. Fundamentalmente, la obesidad se atribuye al excesivo aporte calórico por los alimentos respecto a la disminución del gasto energético de forma crónica (Martí A et al, 2004). El aumento rápido de la prevalencia de sobrepeso y obesidad de las tres últimas décadas no puede ser atribuido a cambios en el genoma humano, sino a que las variantes genéticas que tenemos actualmente se establecen en unos factores ambientales muy distintos, puesto que desde el punto de vista evolutivo este tiempo no es representativo.

1.4.1 Factores ambientales o del estilo de vida

Los cambios producidos que justifican el aumento de peso en la población en los últimos años son debidos a los cambios del estilo de vida durante el proceso de modernización, las nuevas tecnologías, la reestructuración económica y el ocio pasivo, que han modificado los modelos dietéticos y de actividad física (Martínez-González MA et al, 1999). El aumento de peso es debido al superávit calórico, consecuencia del descenso de actividad física y al aumento del ingreso calórico por los cambios en los hábitos alimentarios. El comportamiento alimentario depende de muchos factores (religiosos, olfatorio, visual, emocional, etc.), puesto que el individuo no ve en el alimento solamente un objeto nutritivo sino también algo que posee una significación simbólica que le confiere su cultura (Ortega RM et al, 1997). El acto de comer adquiere un sentido y valor de gratificación emocional. Cuando nos sentimos bien, ante una celebración o ante un resultado positivo, lo festejamos comiendo o bebiendo, incluso sin tener apetito. Hoy en día, el principal cambio en el comportamiento alimentario se debe, por una parte, a la enorme disponibilidad de alimentos de alto contenido calórico, así como a otros cambios del patrón nutricional

como comer fuera de casa o el gran aumento del consumo de alimentos precocinados (Gutiérrez-Fisac JL et al, 2005).

Según datos del estudio NHANES de Estados Unidos, entre los años 1971 y 2000, el incremento de calorías ingeridas por el hombre fue de 160 kcal/día y 335 kcal/día por la mujer. Un aumento de la ingesta energética en 500 kcal/día se corresponde con un incremento del IMC de 0,33 kg/m². Como contribuyentes a este incremento energético hay que tener en cuenta el tamaño de las porciones cada vez mayores, el aumento de la ingesta de carbohidratos refinados, comer fuera de casa, y el aumento de comida rápida (fast food, snacks, carnes procesadas industrialmente). La dieta sigue siendo clave en el control de la obesidad y de hecho el incremento de la prevalencia de la obesidad que se ha observado, se explica en parte por los cambios experimentados en el consumo de alimentos y por una mayor disponibilidad alimentaria que ha favorecido la expresión diferencial de una información genética que facilita el depósito de grasa (Cruz Cruz J, 1991; Chagnon YC et al, 2000). En España se ha producido una transición nutricional por unas modificaciones tanto cuantitativas como cualitativas. Las dietas tradicionales han sido reemplazadas rápidamente por otras con mayor densidad energética, con más grasa, más azúcar y con una disminución de la ingesta de hidratos de carbono complejos y de fibra. La dieta de los niños y adolescentes españoles presenta un exceso de carnes, embutidos, lácteos y otros alimentos con alta densidad energética como la bollería o bebidas ricas en azúcares refinados, por contra existe un déficit en el consumo de frutas, verduras y cereales.

La falta de ejercicio o sedentarismo es un factor cada vez de mayor importancia al ir ligado al desarrollo de las nuevas tecnologías, asociado a la evolución de la sociedad en busca de la comodidad y del mínimo esfuerzo físico, al ser sustituido éste por el trabajo de las máquinas o aparatos de la sociedad del bienestar (Wee CC et al, 1999). Según resultados de la Encuesta Nacional de Salud, en 1997 y en 2001, se ha observado en nuestro país una reducción de la actividad física en el trabajo y durante el tiempo de ocio tanto en adultos como en niños. Resumiendo, la reducción del gasto energético en nuestra sociedad es debido al alto grado de mecanización de muchas de las tareas cotidianas, de la mayor utilización de los medios de transporte, y de la aparición de elementos de ocio como la televisión, videojuegos y ordenadores que implican un mayor inactividad física (Gutiérrez-Fisac JL et al, 2005). Existe una gran influencia del ambiente social sobre la salud, el nivel socioeconómico interviene de forma relevante en las distintas fases del proceso de enfermar, y en concreto, respecto a la obesidad, diversos estudios observan una relación inversa entre el nivel socioeconómico y cultural, con la prevalencia de obesidad (Aranceta J et al, 2001; Gutiérrez-Fisac J, 1998; Gutiérrez-Fisac J et al, 2002; Sobal J y Stunkard AJ, 1989).

1.4.2 Otros factores en la etiología de la obesidad

Otros procesos o síndromes menos frecuentes, pero que también se relacionan con la obesidad, son las enfermedades endocrinas habituales como el hipotiroidismo y otras no tanto como el síndrome de Cushing; efectos secundarios a algunos tratamientos farmacológicos utilizados para otros procesos patológicos (Rodríguez-Carranza R, 2002); y aunque menos frecuentes hay que considerar los síndromes malformativos (Barsh GS et al, 2000; Loos RJ y Bouchard C, 2003).

Tabla 1.6. Procesos asociados a la obesidad

Enfermedades endocrinas
Hipogonadismos
Hipotiroidismo
Insulinoma
Lesiones hipotalámicas
Síndrome de Cushing
Tratamientos farmacológicos
Anticonceptivos orales (estrógenos)
Antidepresivos (amitriptilina, desipramina, fenelzina)
Antiepilépticos (ác. valproico, carbamacepina, gabapentina)
Antihipertensivos (propranolol, clonidina, nisodipino)
Antipsicóticos (clozapina, clorpromacina, risperidona)
Corticoterapias
Hipoglucemiantes (insulina, sulfonilureas)
Síndromes malformativos
Síndrome de Ålstrom
Síndrome de Carpenter
Síndrome de Cohen
Cromosoma X frágil
Síndrome de Laurence-Moon-Bield
Síndrome de Prader-Willi
Osteodistrofia hereditaria de Albright

1.4.3 Factores genéticos

En las últimas décadas, el estudio de los factores genéticos relacionando diversas enfermedades ha aumentado. Con respecto a la etiología de la obesidad, existen diversos trabajos que intentan estudiar la heredabilidad de esta enfermedad. Han sido relacionados con la obesidad en humanos más de 250 genes (Chagnon YC et al, 2003; Clement K et al, 2002). La magnitud de la contribución genética en el desarrollo de la obesidad se ha analizado en múltiples estudios sobre agregación familiar, estudiando los casos de gemelos y personas adoptadas, y en diversas poblaciones entre las cuales se espera que exista variabilidad genética (Stunkard AJ et al, 1986; Fabsitz RR et al, 1992; Kaprio J et al, 2001; Bouchard C et al, 1990; Coady SA et al, 2002). En la actualidad se considera que entre un 40-70% de la variación en el IMC puede atribuirse a factores genéticos (Kagawa Y et al, 2002), se ha determinado que el riesgo de obesidad extrema ($IMC \geq 45 \text{ kg/m}^2$) es 7-8 veces mayor en familias con algún pariente con dicho grado de obesidad (Lee JH et al, 1997). Los individuos están genéticamente programados para el almacenamiento de grasa según un patrón particular, y esa programación es difícilmente superable, si bien la interacción de los factores ambientales y los genéticos modulan su expresión (Redman LM et al, 2007).

Existen dos estrategias básicas para el estudio genético de la obesidad en humanos, por una parte los estudios de asociación y por la otra los estudios de ligamiento (Martí A et al, 2004). Los estudios de asociación son muy importantes en la identificación de los genes candidatos que tienen una pequeña contribución al desarrollo de la obesidad (Rosmond R, 2003). Respecto a los estudios de ligamiento genético, el abordaje se realiza con genes candidatos o en búsquedas completas del genoma, ya sea mediante un barrido genómico (marcadores tipo microsatélite a lo largo de todo el genoma) o en marcadores cercanos a genes candidatos en el examen de familias, con la finalidad de identificar o confirmar el papel de algunas zonas cromosómicas en la etiología de la obesidad. Estos estudios de ligamiento han resultado muy útiles en la identificación de genes de enfermedades de transmisión mendeliana en varias generaciones de una familia, pero no son tan efectivos en la identificación de genes que participan en enfermedades complejas como la obesidad (Martí A et al, 2004).

Además de los genes y zonas cromosómicas relacionadas directamente con la obesidad, las alteraciones que limitan la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos, y aquellas que estimulan la lipogénesis podrían causar o asociarse al exceso de peso corporal (Astrup A et al, 1994; Filozof CM et al, 2000). Las alteraciones del metabolismo glucolipídico tienen un componente genético y su expresión es

favorecida por la obesidad y el sedentarismo (Luengo-Fernández E et al, 2005). Los factores genéticos pueden influir en la dislipemia de la obesidad abdominal determinando el umbral de grasa a partir del cual aparecen estas alteraciones metabólicas, o que influyan en la relación entre la distribución de grasa y los niveles lipídicos, por ello podemos encontrar sujetos con obesidad abdominal y con resistencia insulínica, pero sin alteraciones lipídicas. Numerosos estudios apuntan a una conexión entre la obesidad y defectos genéticos que afectan a la ruta lipolítica (Palou A et al, 2004), en este sentido cabe destacar los polimorfismos genéticos:

- Que produzcan desequilibrios entre músculo y tejido adiposo en el transporte de glucosa (GLUT4).
- Que influyan en las alteraciones de la lipoprotein lipasa (LPL).
- Genes cuya capacidad lipogénica dependa de la actividad de factores de transcripción como ChREBP y SREBP-1.
- Otros como los implicados en la regulación del metabolismo intracelular de los ácidos grasos, como es el caso de la proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK) (Ruderman NB et al, 2003), proteína que media los efectos catabólicos de la leptina y la adiponectina (Minokoshi Y et al, 2002; Yamauchi T et al, 2002), y éstas a su vez estimulan la expresión de las UCP (Masaki T et al, 2003).
- Variaciones genéticas que afecten a las hormonas estimulantes de la adipogénesis como la insulina, la hormona de crecimiento, los glucocorticoides o las hormonas tiroideas.
- Polimorfismos que inhiben la adipogénesis como el factor de necrosis tumoral (TNF α) o la resistina (Warne JP, 2003; Kim KH et al, 2001).
- Genes relacionados con otros factores adipogénicos como en el PPAR β , PPAR α y PPAR γ (Duplus E et al, 2000).

Por tanto, se deduce que la obesidad o el exceso ponderal de grasa es debido a causas genéticas con una predisposición poligénica que incluiría genes que interaccionarían con los cambios nutricionales y del estilo de vida. Este aspecto multifactorial es lo que dificulta la identificación de genes implicados en el desarrollo de la obesidad.

1.5 Trastornos asociados a la obesidad

De los 10 factores de riesgo identificados por la OMS como claves para el desarrollo de las enfermedades crónicas, 5 de ellos están estrechamente relacionados con la alimentación poco saludable y la disminución del ejercicio físico. Éstos están relacionados entre sí: la obesidad, el sedentarismo, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, y el consumo insuficiente de frutas y verduras. Además, tanto en adultos como en jóvenes, existen otros trastornos asociados como la hiperinsulinemia, la diabetes, enfermedades respiratorias, artrosis a edades tempranas y problemas psicosociales.

Al aumentar el IMC se incrementa la morbilidad debido a su asociación con enfermedades que afectan a la mayoría de los sistemas del organismo (Smalley KJ et al, 1990; Janssen I et al, 2002), aunque en la bibliografía podemos encontrar datos contradictorios (Luengo-Fernández E et al, 2005) acerca de si la obesidad es un factor de riesgo independiente en la enfermedad cardiovascular, o si este riesgo se debe a la presencia de otros factores de riesgo (diabetes, hipertensión, dislipemia). En 2001, Anderson JW y Konz EC observaron que por cada kilogramo de aumento de peso en un adulto, se eleva el riesgo de sufrir enfermedad coronaria en un 3,1% en los hombres y en un 5,7% en las mujeres. En el trabajo del grupo de McTigue K (2006) se estima que las mujeres con un exceso de peso de 27 kg presentan un riesgo de muerte 12% superior a los 7 años que aquellas con normopeso, y si el exceso es de 50 kg el riesgo es del 86%. La obesidad está asociada a trastornos metabólicos y otras enfermedades que disminuyen la esperanza de vida de los pacientes. En personas entre 18 y 85 años, se ha establecido que el IMC óptimo es de 23-25 kg/m², y sobrepasar este rango conllevaría a complicaciones o enfermedades que disminuyen la calidad y esperanza de vida, así cuanto más joven sea el paciente obeso, mayor sería el impacto en años de vida perdidos. Por lo tanto, la mortalidad empieza a aumentar cuando se sobrepasa un IMC de 25 kg/m², y llega a incrementarse entre un 50-100% al sobrepasar un IMC de 30 kg/m² (Troiano RP et al, 1996). En los varones de 20 años de raza caucásica, presentar un IMC mayor de 45 kg/m² supondría 13 años de vida perdidos y en las mujeres con las mismas características 8 años (Fontaine KR et al, 2003). Se ha estimado que el aumento en la esperanza de vida observado en los Estados Unidos en los últimos años, cesará hasta llegar al punto de disminuir debido al incremento de la obesidad y dándose por primera vez en la historia, que los niños no vivan tanto como sus padres (Olshansky SJ et al, 2005). La aparición del sobrepeso en la infancia y la adolescencia, se asocia en la edad adulta con un mayor riesgo de hipertensión arterial, dislipemias, diabetes, lesiones

ateroscleróticas tempranas, obesidad y aumento de la morbimortalidad (Williams CL et al, 2002).

Existe un grupo destacable de enfermedades o trastornos que se encuentran estrechamente ligados a la obesidad o al sobrepeso (Luengo-Fernández E et al, 2005). En la tabla 1.7 se muestra el riesgo relativo de la obesidad y enfermedades asociadas (Heyden S, 1978):

Tabla 1.7. Riesgo relativo de la obesidad y otras enfermedades asociadas

Riesgo relativo > 3	Riesgo relativo 2-3	Riesgo relativo 1-2
Diabetes	Coronariopatía	Cáncer de mama, endometrio y colón
Hipertensión arterial	Artrosis	Lumbalgia
Hiperlipemia	Gota	
Colelitiasis		
Apnea del sueño		

Según datos del estudio NHANES la obesidad extrema incrementa el riesgo de presentar diabetes tipo 2 de 13 a 18 veces en hombres y mujeres respectivamente (McTigue K et al, 2006). El riesgo de complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad abdominal, aumenta en los hombres a partir de 94 cm y en las mujeres desde 80 cm de circunferencia de la cintura, pero el riesgo está muy aumentado en los varones a partir de 102 cm y en las mujeres desde los 88 cm de perímetro de cintura. Para la población española se estima un aumento de riesgo a partir de 95 cm en hombres y 82 cm en mujeres, y riesgo muy elevado desde 102 cm en varones y 90 cm en mujeres (SEA, SEEN, SEEDO, SEMI, SEMFyC, SENC, 2003).

En la tabla 1.6 se representa la relación entre el IMC y el perímetro de cintura con el riesgo de diabetes, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular (Clinical guidelines. National Institutes of Health, 1998).

Tabla 1.8. Riesgo de diabetes, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular según el IMC y el perímetro de cintura

IMC (kg/m ²)	Perímetro de cintura	
	Hombres ≤ 102 cm Mujeres ≤ 88 cm	Hombres > 102 cm Mujeres > 88 cm
< 18,5	---	---
18,5-24,9	---	---
25-29,9	Aumentado	Alto
30-34,9	Alto	Muy alto
35-39,9	Muy alto	Muy alto
≥ 40	Extremadamente alto	Extremadamente alto

Además de estas enfermedades, no hay que olvidar los trastornos mentales asociados con la obesidad como la ansiedad o depresión, agravados en gran parte por el rechazo social y la discriminación laboral que provocan un aislamiento del sujeto (Seidell JC, 1995).

1.5.1 Síndrome metabólico

El síndrome X, o posteriormente denominado síndrome metabólico (SM), fue descrito por Reaven GM en 1988 como el conjunto de algunos factores de riesgo cardiovascular, que incluye la intolerancia hidrocarbonada, hiperinsulinemia, hipertensión arterial (HTA) y un perfil lipídico alterado, considerando como la base fisiopatológica de este síndrome a la resistencia insulínica. Durante años, este conjunto de factores de riesgo recibió distintos nombres como el cuarteto de la muerte, síndrome dismetabólico, síndrome de insulinoresistencia o dislipemia aterogénica (Luque-Otero M y Martell-Claros N, 2004). Posteriormente, se han agregado a este síndrome otras alteraciones como la obesidad abdominal y la hiperuricemia (Timar O et al, 2000). Por lo tanto, se puede definir el SM como la agrupación en un individuo de alteraciones metabólicas y vasculares o hemodinámicas, entre las que destacan la obesidad visceral, la HTA, las alteraciones del metabolismo glucídico y anomalías lipoproteicas, siendo la obesidad el protagonista del desarrollo de la resistencia a la insulina. Más del 60% de individuos con SM presentan el conjunto de obesidad abdominal, hipertensión arterial y dislipemia (Luengo-Fernández E et al, 2005).

Hoy en día existe controversia sobre la definición y la etiopatogenia del SM, discrepancias sobre su utilidad clínica, que han llevado en los últimos años al SM a convertirse en un importante foco de investigación e interés clínico, así como de salud pública (Meigs JB, 2004). Para el diagnóstico del síndrome metabólico se pueden utilizar los primeros criterios clínicos de su definición, los cuales fueron consensuados en 1998 por un comité de expertos de la OMS (Alberti KG y Zimmet PZ, 1998), en ellos se valoran aspectos sobre todo de la alteración hidrocarbonada, y secundariamente la obesidad, dislipemia, hipertensión arterial y microalbuminuria, pero no son considerados otros componentes descritos como la hiperuricemia, alteraciones de la coagulación, etc. Posteriormente, los criterios propuestos en 2001 en el tercer informe del National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III, 2002) se centraron menos en la diabetes y enfatizaron más en el riesgo cardiovascular. Aparecieron nuevas definiciones, en 2002 el European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), la cuál era de difícil aplicación práctica al exigir la cuantificación insulínica, y en 2003 se propusieron unas modificaciones de la ATP III por expertos del American College of Endocrinology y la American Association of Clinical Endocrinologists (ACE/AACE). Los criterios de la ATP III se modificaron ligeramente en la actualización propuesta en 2005 por la American Heart Association (AHA) y por el National Heart, Lung, and Blood Institute, reduciendo el límite normal de glucemia (Grundy SM et al, 2005). En 2006 la International Diabetes Federation (IDF)

propuso una nueva definición mundial del síndrome metabólico, con la particularidad de establecer diferentes límites de normalidad en el perímetro de cintura según el país o etnia de procedencia.

Los componentes de la definición del síndrome metabólico de la OMS (tabla 1.9) y de la ATP III (tabla 1.10), junto a la versión de la IDF del 2006 (tabla 1.11) aportan los criterios diagnósticos que mayor aceptación mundial y utilización clínica han tenido.

Tabla 1.9. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según la OMS

<p>1. Resistencia insulínica:</p> <ul style="list-style-type: none">• Diabetes tipo 2• Glucemia elevada en ayunas• Intolerancia hidrocarbonada <p>2. Más una de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none">• $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ o $ICC > 0,9$ en varones e $ICC > 0,85$ en mujeres• Triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dL}$• HDL-C $< 35 \text{ mg/dL}$ en varones y $< 39 \text{ mg/dL}$ en mujeres• Presión arterial $\geq 140/90 \text{ mm/Hg}$ o en tratamiento hipotensor• Excreción urinaria albúmina $\geq 20 \text{ } \mu\text{g/min}$ o cociente albúmina/creatinina $> 30 \text{ mg/g}$

Tabla 1.10. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según el NCEP-ATP III 2001 y AHA 2005

2001: Presencia de al menos 3 de los siguientes criterios:
Perímetro de cintura mayor de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres o $IMC > 28,8 \text{ kg/m}^2$ Triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dL}$ (1,7 mmol/L) HDL-C $< 40 \text{ mg/dL}$ (1,03 mmol/L) en los varones y $< 50 \text{ mg/dL}$ (1,3 mmol/L) en las mujeres Presión arterial $\geq 130/85 \text{ mm/Hg}$ o en tratamiento hipotensor Glucosa en ayunas $\geq 110 \text{ mg/dL}$ (6,16 mmol/L)
2005: Presencia de al menos 3 de los siguientes criterios:
Perímetro de cintura mayor de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres o $IMC > 28,8 \text{ kg/m}^2$ Triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dL}$ o tratamiento farmacológico HDL-C $< 40 \text{ mg/dL}$ en varones y $< 50 \text{ mg/dL}$ en mujeres o tratamiento Presión arterial $\geq 130/85 \text{ mm/Hg}$ o en tratamiento hipotensor Glucosa en ayunas $\geq 100 \text{ mg/dL}$ (5,6 mmol/L) o en tratamiento hipoglucemiante

Según los criterios de la ATP III, Ford ES (2002) observó en la población americana en el Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) una prevalencia del SM del 24% en los mayores de 20 años, en adultos mayores de 50 años del 30%, y del 40% en los mayores de 60 años, en total el 33% de los hombres y 35% de las mujeres. Pero siguiendo los criterios de la IDF la prevalencia del SM fue del 40% de los hombres y del 38% de las mujeres (Ford ES y Li C, 2006). Esta prevalencia fue mayor en la población de origen hispano, y menor en no hispanos y en aquellos de origen africano. La prevalencia del SM aumenta con la edad y con el incremento del IMC. En los países desarrollados la prevalencia del SM en población general adulta oscila entre el 25 y 33% aproximadamente.

Tabla 1.11. Definición del síndrome metabólico según la International Diabetes Federation 2006

Obesidad central más dos de los siguientes criterios:		
Triglicéridos ≥ 150 mg/dL o tratamiento farmacológico		
HDL-C < 40 mg/dL en varones y < 50 mg/dL en mujeres o tratamiento		
Presión arterial $\geq 130/85$ mm/Hg o en tratamiento hipotensor		
Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o diagnóstico previo de DM tipo 2		
Obesidad central si $IMC \geq 30$ kg/m² o si perímetro de cintura (cm):		
País/etnia	Hombres	Mujeres
Europeos	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Sur de Asia	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Chinos	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japón	≥ 85 cm	≥ 90 cm

En nuestro país, según el tipo de población analizada se ha observado una prevalencia del SM aproximadamente del 20 al 30%. Las variaciones observadas en los distintos estudios son debidas en parte a la dificultad de medir la resistencia a la insulina (Ascaso JF et al, 2003). Según las cifras del estudio SIRS (Spanish Insulin Resistance Study) la prevalencia en hombres del SM fue del 21% y del 31% en mujeres según los criterios de la ATP-III (Lorenzo C et al, 2003). Por comunidades autónomas, la prevalencia observada del SM en Canarias es del 24%, aumentando con la edad y en relación inversa al nivel de estudios (Álvarez-León EE et al, 2003; Boronat M et al, 2005), en población no diabética de Valencia de casi un 32% (Ascaso JF et al, 2001), y en el registro Metabolic Syndrome Active Subjects (MESYAS) se observa un 10% de la población laboral (Alegría E et al, 2005). En la población de Burgos se halló una prevalencia del 12% en normotensos, del 29% en hipertensos no tratados, y del 37% en hipertensos tratados farmacológicamente (Martell N et al, 2004; Luque-Otero M y Martell-Claros N, 2004).

La gran trascendencia del SM se debe a su importante capacidad predictiva del desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes (Lakka HM et al, 2002; Lorenzo C et al, 2007). En el NHANES III se observó que los individuos con SM tenían hasta 4 veces más riesgo de muerte por enfermedad coronaria (Ninomiya JK et al, 2004). El riesgo de mortalidad global asociado a este síndrome, según el estudio de cohortes DECODE, varía entre 1,38 y 2,78 tras ajustar por la edad, niveles de colesterol y tabaquismo (Hu G et al, 2004).

El tratamiento del SM no está establecido más allá del tratamiento individual de sus componentes, así como de cambios en los hábitos del estilo de vida, dieta y ejercicio. En el informe de la ADA del 2007 no se acepta el tratamiento farmacológico de prevención de la diabetes, ya sea con metformina u otros fármacos, en aquellos sujetos no diabéticos que cumplan criterios de SM.

1.5.2 Enfermedad cardíaca y cerebrovascular

- Cardiopatía isquémica

La obesidad actúa como factor de riesgo coronario a través de los factores de riesgo clásicos (hipertensión, diabetes, dislipemia) y de los no convencionales (alteraciones de la coagulación, riesgo de trombosis, citocinas inflamatorias) (Luengo-Fernández E et al, 2005). Se observa en diferentes estudios un incremento de la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria en aquellos pacientes con síndrome metabólico (Isomaa B et al, 2001; Lakka HM et al, 2002; Malik S et al, 2004). El riesgo de sufrir un evento cardíaco es tres veces superior en los sujetos con un IMC 29 kg/m^2 que en aquellos con un IMC de 21 kg/m^2 , se estima que por cada 1 kg de peso se incrementa el riesgo de muerte por enfermedad coronaria en un 1,5% (Manson JE et al, 1995).

- Cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca (IC)

En los obesos se produce una dilatación de la cámara ventricular y una hipertrofia ventricular excéntrica que conlleva una disfunción diastólica e insuficiencia cardíaca congestiva (Schunkert H, 2002; Poirier P et al, 2006). En los obesos se producen varios cambios hemodinámicos que favorecen el desarrollo de la IC, por una parte el aumento de la precarga tras el aumento de volumen plasmático y retención de sodio, y por otra al aumento de la postcarga debido a la hipertensión arterial secundaria a la hiperactividad simpática (Luengo-Fernández E et al, 2005). Los sujetos con obesidad presentan el doble de riesgo de presentar IC,

se estima que por cada unidad de IMC se eleva el riesgo de IC en un 5% en los hombres y un 7% en las mujeres (Kenchiah S et al, 2002).

- Enfermedad cerebrovascular

El riesgo de ictus isquémico y hemorrágico aumenta en relación al IMC y el perímetro de cintura. Los obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) tienen casi el doble de riesgo de padecer un ictus que los normopesos (Rexrode KM et al, 1997). Schillaci et al (2004), en un estudio de seguimiento a 10 años, concluyeron que los pacientes hipertensos con síndrome metabólico presentaban casi el doble de eventos coronarios y cerebrovasculares que aquellos hipertensos sin este síndrome. Por cada aumento de una unidad de IMC el riesgo de ictus isquémico se eleva un 4% y el ictus hemorrágico en un 6% (Poirier P et al, 2006).

- Arritmias cardíacas

La obesidad se asocia con una elevación del riesgo de arritmias cardíacas como la fibrilación auricular (FA), así como con diversas alteraciones electrocardiográficas (Poirier P et al, 2006), llegándose a estimar en el estudio Framingham un aumento del 52% en el riesgo de FA en los sujetos obesos (Wang TJ et al, 2004).

1.5.3 Alteraciones metabólicas e hipertensión arterial

- Resistencia a la insulina (RI) y Diabetes Mellitus (DM) tipo 2

Los sujetos obesos presentan insulinoresistencia y una secreción de insulina aumentada. El riesgo de DM aumenta en relación con el grado y duración de la obesidad, así como de la obesidad abdominal (NHANES III). La resistencia a la insulina (RI) está asociada tanto a factores genéticos como ambientales (la dieta hipercalórica, el tabaquismo y el sedentarismo). Actualmente, se considera que la RI es el nexo de unión entre las distintas manifestaciones del síndrome metabólico. En la obesidad, tras el exceso de tejido adiposo, aumentan los niveles de ácidos grasos de forma mantenida, llegando a ser tóxicos para las células beta pancreáticas, siendo éste el nexo entre obesidad, RI y DM tipo 2. Además, el aumento del flujo de ácidos grasos libres origina una disminución de la sensibilidad hepática a la insulina y un descenso de la captación de glucosa en los adipocitos. La RI afecta al músculo al disminuir la captación de glucosa en este tejido, que favorece la hiperglucemia y el desarrollo de DM. La obesidad y la DM están tan

relacionadas que se ha formulado el término de “diabesity” (Zimmet P et al, 2001). Tras un seguimiento de 8 años, Lorenzo C et al (2003) observaron que el riesgo de presentar diabetes en sujetos con síndrome metabólico es 6 veces superior a los que no lo presentaban. El riesgo de padecer DM aumenta a partir de un IMC de 22 kg/m² (Colditz GA et al, 1990), además el aumento de los niveles de testosterona en mujeres obesas puede aumentar el riesgo de padecer diabetes (McCartney CR et al, 2007).

- Hipertensión arterial (HTA)

La HTA en obesos se produce principalmente por un aumento del volumen vascular debido a la retención de sodio y expansión del volumen plasmático, así como por el estímulo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y por el aumento de la actividad simpática (Luengo-Fernández E et al, 2005). Según resultados del estudio Framingham la obesidad explica el 78% de la HTA en hombres y el 65% en las mujeres, en este estudio se cuantificó que con un incremento del 10% de peso se eleva la tensión arterial en 6,5 mmHg (Kannel W et al, 1967). Esta asociación de obesidad e HTA parece variar según la edad, el sexo y la raza (González-Albarrán O y García-Robles R, 1999). Un aumento de peso de 10 kg se asocia con un incremento de 3 mmHg en la presión arterial sistólica y 2,3 mmHg en la presión arterial diastólica (Poirier P et al, 2006). La prevalencia de HTA es del 15% en los individuos con un IMC < 25 kg/m² y se duplica cuando el IMC > 30 kg/m² (Poirier P et al, 2006).

- Dislipemia aterógena

Actualmente se afirma que las alteraciones del perfil lipídico en los pacientes con obesidad visceral se deben a las alteraciones de la homeostasis de la glucosa y la insulina, en parte debido a la sensibilidad de la lipoproteinlipasa (LPL) a los niveles de insulina. La menor actividad de la LPL aumenta la trigliceridemia, y a su vez, el aumento de la actividad de la lipasa hepática produce un enriquecimiento de triglicéridos en las moléculas de LDL y HDL. El exceso de tejido adiposo, sobre todo el abdominal, da lugar a una mayor cantidad de ácidos grasos libres circulantes, la presencia de LDL más densas y pequeñas, un aumento de la lipemia postprandial, y un descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Terry RB et al, 1989). Respecto otros factores lipídicos, se ha observado incrementos de las apolipoproteínas B y C-III, y una disminución de la apolipoproteína A (Salas-Salvadó J et al, 2007).

1.5.4 Alteraciones del sistema respiratorio

- Insuficiencia respiratoria- hipoventilación y síndrome apnea del sueño

La obesidad, principalmente la abdominal, se asocia con el síndrome de hipoventilación-obesidad o síndrome de Pickwick y con la apnea del sueño (SAOS). Se producen por los cambios en la vía aérea superior debido al acúmulo de grasa y por la ineficiencia de los músculos respiratorios, produciéndose un descenso de la capacidad funcional y del volumen respiratorio de reserva (Poirier P et al, 2006). Se caracteriza por exceso de episodios de apnea o hipopnea durante el período del sueño y con hipersomnolia diurna (Subramanian S y Strohl KP, 1999).

- Hipertensión pulmonar

En el paciente obeso aparece una sobrecarga cardíaca que conlleva a un aumento de la resistencia vascular pulmonar, causando hipertensión pulmonar agravada sobre todo en las situaciones de ejercicio físico (Poirier P et al, 2006).

1.5.5 Alteraciones digestivas

De las alteraciones digestivas relacionadas con la obesidad, las más relevantes son la esteatosis hepática de origen no-alcohólico (Xanthakos S et al, 2006), la coledocistitis biliar, la colecistitis y la pancreatitis (Erlinger S, 2000; Everhart JE, 1993; Torgeson JS et al, 2003), así como la hernia hiatal y el reflujo gastroesofágico (Locke GR et al, 1999).

1.5.6 Alteraciones en la mujer

En las mujeres obesas se han descrito disfunciones menstruales debido a que el hiperinsulinismo favorece la producción de andrógenos ováricos (testosterona y androstendiona) (Castillo-Martinez L et al, 2003). Otras de las alteraciones observadas es el síndrome de ovarios poliquísticos, prácticamente característico de mujeres con exceso de peso (Luengo-Fernández E et al, 2005; Álvarez-Blasco F et al, 2006). Respecto a la fertilidad de una pareja, tanto en hombres como en

mujeres, está en relación con el IMC, de forma que se ha descrito que la subfecundidad es mayor cuando existe sobrepeso u obesidad en cualquier miembro de la pareja (Ramlau-Hansen CH et al, 2007). Además se han descrito otras alteraciones como el exceso de vello, la incontinencia urinaria y complicaciones obstétricas (Must A et al, 1999; McCartney CR et al, 2007).

1.5.7 Alteraciones en el hombre

La alteración más destacable en el hombre, se refiere a la disminución de los niveles de testosterona plasmática, con un descenso prematuro de dicha hormona y con un aumento en los niveles de estrógenos (McCartney CR et al, 2007). En la fecundidad, como se ha mencionado en el apartado anterior, la obesidad conlleva una subfecundidad de la pareja (Ramlau-Hansen CH et al, 2007).

1.5.8 Alteraciones músculo-esqueléticas

El grado de obesidad supone un aumento de artrosis, principalmente afecta a las articulaciones coxofemorales y femorotibiales (Hart DJ y Spector TD, 1993). Además, debido a la sobrecarga de peso y aumento del estrés a nivel articular, son más frecuentes las lesiones articulares, la osteoartritis y las deformidades óseas (Luengo-Fernández E et al, 2005).

1.5.9 Cáncer

La obesidad ha sido relacionada con un aumento de la mortalidad y morbilidad por distintos tipos de cáncer, que aumenta en un 33% en los hombres y en un 55% en las mujeres con obesidad (Calle EE y Kaaks R, 2004; Luengo-Fernández E et al, 2005).

La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo son las principales alteraciones metabólicas en la obesidad abdominal, y esta situación a nivel hepático puede inhibir la síntesis de proteínas transportadoras de factores de crecimiento de tipo insulínico (IGFBP). La disminución de IGFBP 1 y 2 conduce a un incremento

de factor de crecimiento insulínico en su forma libre, con lo que puede promover una mayor proliferación celular, conduciendo a la aparición de cáncer o tumores en general. También el exceso de insulina causa una disminución de la síntesis hepática de proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG), dando lugar a un aumento de la concentración plasmática de las formas libres de estradiol y testosterona, con lo que inducen un aumento de la proliferación celular y una inhibición de la apoptosis, destacando en mama y endometrio.

En los sujetos obesos se ha observado una mayor prevalencia del cáncer de esófago, estómago, colon, recto, mama, endometrio, próstata, riñón, hígado, vías biliares y páncreas (Huang Z et al, 1997; Michels KB et al, 2003; Rosen AB y Schneider EC, 2004; Freedland SJ et al, 2006; Pischon T et al, 2006).

1.5.10 Inflamación

La obesidad tiene una correlación positiva con el aumento de marcadores inflamatorios (Ziccardi P et al, 2002), el acúmulo de grasa conlleva a un estado proinflamatorio por un aumento de factores circulantes como IL6, IL8, el TNF α , la haptoglobina, elevación de la proteína C reactiva, VCAM-1, etc. (Caballero AE, 2003; Esposito K et al, 2003; Lau DCW et al, 2005; Fantuzzi G, 2005).

Los distintos factores inflamatorios favorecen la adhesión, migración y acúmulo de los monocitos y linfocitos en la pared vascular, iniciándose la formación de una placa aterosclerótica y el desarrollo posterior de la enfermedad cardiovascular (Martínez-González J et al, 2001). Entre estos factores hay que destacar tres: el factor de necrosis tumoral (TNF α), la interleukina 6 (IL6) y la adiponectina. El TNF α está elevado en sujetos obesos e implicado en aspectos del síndrome metabólico (Hotamisligil GS et al, 1995). La IL6 se asocia a la dislipemia del síndrome metabólico (Fernández-Real JM et al, 2000), a mayor masa grasa mayores niveles de IL6 (Fried SK et al, 1998; Pickup JC et al, 1997). La adiponectina, sintetizada específicamente por el tejido adiposo, tiene correlaciones negativas con los niveles de PCR, previene la aparición de la resistencia insulínica (RI) y de la arteriosclerosis (Luengo-Fernández E et al, 2005). Sus niveles están disminuidos en la obesidad, en la RI, en la diabetes, y en la enfermedad cardiovascular (Okamoto Y et al, 2000).

1.5.11 Alteraciones de la salud mental y de la calidad de vida

Como se ha apuntado anteriormente, las personas obesas presentan con mayor frecuencia trastornos afectivos relacionados con la baja autoestima, con una distorsión del esquema corporal, y con dificultades en las relaciones sociales y laborales. El obeso puede sufrir problemas de relación y rechazo social por su enfermedad (Seidell JC, 1995). Del 20 al 30% de los obesos que consultan para perder peso presentan depresión y otras alteraciones psicológicas como ansiedad (Fitzgibbon ML et al, 1993), sobre todo los obesos caucásicos con mayor nivel educativo y económico (Simon GE et al, 2006). En consecuencia, las personas obesas tienen menor probabilidad de completar los estudios, presentan menores ingresos, mayores índices de pobreza y menos probabilidad de contraer matrimonio (Gortmaker SL et al, 1993). Respecto a la calidad de vida, se ha podido comprobar a través del test de calidad de vida SF-36, que los sujetos que presentan obesidad tienen una menor calidad de vida que los normopeso (Arrizabalaga JJ et al, 2003; Williams J et al, 2005).

1.5.12 Otras alteraciones asociadas a la obesidad

Otras alteraciones asociadas a la obesidad son la insuficiencia renal (Hsu CY et al, 2006), la insuficiencia venosa periférica acompañada de edemas, celulitis y úlceras venosas (Callam MJ, 1994; Poirier P et al, 2006), la enfermedad tromboembólica o estado protrombótico (Grundy SM et al, 2004; Poirier P et al, 2006), la hipertensión endocraneal benigna o las alteraciones cutáneas como estrías por distensión, acantosis nígricans, intertrigo, hirsutismo o foliculitis (García-Hidalgo L, 2002).

1.6 Genes relacionados con la obesidad

1.6.1 Estudio genético de las enfermedades complejas

Tras el 14 de Abril de 2003 con la culminación del Proyecto Genoma Humano (Collins FS et al, 2003), se determinó la secuencia de más del 90% de los 3200 millones de nucleótidos en el genoma humano y se desarrolló el mapa de los aproximadamente 40000 genes que lo forman, estimándose que unos 1400 genes son causantes de enfermedades monogénicas (Jiménez-Sánchez G et al, 2001). Además, se demostró que el 99% de la secuencia es compartida por los seres humanos, y sólo el 0,1% presenta una variabilidad individual. El número de posibles combinaciones de SNPs (single nucleotids polymorphisms) es de unos 3 millones aproximadamente, y estas diferentes combinaciones genéticas conducen a la individualidad de los sujetos dentro de la especie: las características físicas, la susceptibilidad o resistencia a sufrir enfermedades, la respuesta a fármacos, etc. Pero además, hay que considerar el medio ambiente y los factores del estilo de vida que serán determinantes al interaccionar con las variantes genéticas en el desencadenamiento de una enfermedad.

La identificación de genes que causen enfermedades a través de análisis de genética molecular es relativamente sencilla en las enfermedades de origen monogénico como la fenilcetonuria o la fibrosis quística. Sin embargo, las afecciones que no siguen el patrón simple monogénico hereditario mendeliano son las enfermedades complejas desde el punto de vista genético, entre éstas se incluyen la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular, el cáncer, etc. Entre los factores que dificultan el estudio de las enfermedades complejas como la obesidad, destaca la heterogeneidad genética o de locus (diferentes genes en distintas posiciones del genoma ejercen su influencia sobre una enfermedad), la heterogeneidad alélica (variaciones diferentes en un mismo gen causan alteraciones fisiológicas similares), la penetrancia incompleta (a pesar de las mutaciones en el gen que causan dicha enfermedad, no se manifiesta por el ambiente, por otros factores genéticos o por el azar), la fenocopia (aparición esporádica de la enfermedad a pesar de factores de riesgo mínimos debido a un ambiente que lo facilita), y la herencia poligénica (en aquellas que para el desarrollo de la enfermedad se requieren varias mutaciones en varios genes).

Existen 3 formas principales de identificar genes involucrados en el desarrollo de una enfermedad. Por una parte, los estudios de asociación de un gen candidato (una variante genética específica) y una variación fenotípica, con el fin de

determinar mediante el análisis estadístico si la enfermedad se relaciona con algún alelo en particular (Clement K, 2002 et al; Rankinen T et al, 2002). El otro método se conoce como el escaneo genómico amplio (genom-wide scan), es un método de genética cuantitativa que intenta detectar regiones cromosómicas (QTL) con significación estadística correlacionada con dicha enfermedad, y finalmente genes dentro de dichas regiones cromosómicas que son secuenciados para poder identificar la alteración o alteraciones genéticas presentes en individuos con dicha enfermedad y que están ausentes en individuos sanos (Comuzzie AG et al, 2001; Rogers J et al, 1999). La tercera forma de identificar estos genes consiste en el estudio del perfil de expresión génica de los tejidos basándose en la obtención del ARN mediante biopsia de dicho tejido, y comparándola entre individuos sanos y enfermos (Walder K et al, 2003).

1.6.2 Descubrimiento de genes de la obesidad en modelos animales

1.6.2.1 Modelos animales monogénicos

Existen varios modelos espontáneos monogénicos de obesidad en roedores, y tras su clonación han revelado genes interesantes para el estudio de la obesidad humana (Zhang Y et al, 1994; Brockmann GA y Bevova MR, 2002). Se han identificado genes con mutaciones que dan lugar a obesidad en varias cepas de roedores, ejerciendo su efecto en la homeostasis energética, en la regulación del peso corporal y en el almacenamiento del tejido adiposo, son conocidos como los roedores *ob*, *db*, *agouti*, *fat*, *mahogany* y *tubby* (Echwald SM, 1999; Barsh GS et al, 2000). La descripción de mutaciones monogénicas en animales fenotípicamente obesos ha permitido localizar algunos genes, normalmente en roedores, que participan en el desarrollo de la obesidad, y han servido para reconocer genes homólogos en el genoma humano (Martí A et al, 2004).

1.6.2.2 Modelos animales poligénicos

Los modelos animales poligénicos de obesidad tienen mayor interés para el estudio de interacciones de la susceptibilidad genética con algunas variables ambientales, dietéticas y metabólicas, aunque su interpretación es mucho más compleja. Dentro de estos modelos poligénicos podemos encontrar los ratones obesos BSB, las ratas Osborne-Mendel, los ratones New Zealand, la rata del desierto o incluso algunas razas de primates (Martí A et al, 2004). En la rata del

desierto se describió el gen Beacon, relacionado con la obesidad a través de modificaciones en el apetito (Collier GR et al, 2000).

1.6.2.3 Modelos animales transgénicos

Los animales transgénicos se obtienen en el laboratorio eliminando o incorporando fragmentos de ADN en su genoma, de esta manera se consigue la anulación, sobreexpresión o regulación de algunos genes. Esta técnica permite validar la función de algunos genes relacionados con el desarrollo de la obesidad (Martí A et al, 2004). De esta manera se han obtenido roedores obesos transgénicos mediante la inhibición o bloqueo del receptor beta 3, de las UCP, del receptor de glucocorticoides, de la serotonina, de la bombesina, etc. o mediante la sobreexpresión de la proteína agouti, del receptor GLUT4, de la ACTH, entre otras. También con este sistema se han obtenido roedores delgados o resistentes a la obesidad a través de la anulación de la GLUT4, del neuropéptido Y, de la hormona concentradora de melanina, o mediante la sobreexpresión de las UCP y la lipoprotein lipasa.

1.6.2.4 Selección de loci por caracteres cuantitativos (QLT)

En el método de selección de loci por caracteres cuantitativos (QLT) los animales utilizados deben presentar un genotipo conocido para el cruzamiento de razas distintas y así analizar el fenotipo resultante. Con esta técnica se pueden identificar loci con influencia sobre el fenotipo de obesidad, caracterizar las regiones cromosómicas implicadas en la expresión de la obesidad, así como analizar sus posibles homologías en el genoma humano (Martí A et al, 2004).

1.6.2.5 Análisis genético por microchips o microarrays

La aplicación de la biología molecular mediante los microchips en modelos animales con obesidad inducida por una sobrealimentación o con dieta rica en grasas, ha permitido detectar genes relacionados con la etiología de la obesidad y con el consumo dietético de grasas (López I et al, 2003).

1.6.3 Genética de la obesidad humana

El papel de la genética en el desarrollo de la obesidad es complejo, debido a los factores medioambientales asociados. Además, se ha visto y aceptado que la genética está implicada en la distribución de la grasa, en el metabolismo basal, en la respuesta energética a la sobrealimentación, en la actividad enzimática, e incluso las preferencias alimentarias, que con los datos actuales se ha estimado que pueden depender en un 30-40% de la carga genética (Snyder EE et al, 2004; Perusse L et al, 2005; Rankinen T et al, 2006). Los factores genéticos en humanos podrían explicar hasta un 40% de la variabilidad del peso en estudios de segregación familiar y hasta un 80% en investigaciones con gemelos (Bouchard C y Perusse L, 1993; Bray G y Bouchard C, 1997), pero está claro que el aumento de la prevalencia de la obesidad en las dos últimas décadas no se debe a cambios del sustrato genético, sino a cambios de los factores ambientales.

A través de estudios tanto en gemelos como en niños en adopción se han evaluado defectos genéticos relacionados con el desarrollo de la obesidad (Stunkard AJ et al, 1986). Estos defectos genéticos se pueden separar en dos grupos: por una parte el grupo con defectos raros en genes que producen obesidad de forma significativa (trastornos sindrómicos y formas monogénicas), y el grupo de variantes genéticas comunes que producen un efecto de propensión al desarrollo de la enfermedad, es la llamada susceptibilidad genética (Snyder EE et al, 2004). Estas variantes de susceptibilidad genética (obesidad poligénica) interaccionarán con la dieta, el ejercicio físico, el control del hambre, las preferencias alimentarias, con el sistema metabólico, etc. (Bouchard L et al, 2004; Vohl MC et al, 2004).

1.6.3.1 Trastornos sindrómicos de la obesidad humana

La distribución anormal o excesiva del tejido adiposo es una de las características del cuadro de los síndromes mendelianos o trastornos sindrómicos monogénicos de la obesidad. Estos síndromes, resultado de anomalías cromosómicas, son muy poco frecuentes y se clasifican en 3 tipos (Cruz M y Bosch J, 1998): en autosómicos dominantes (Albright, Prader-Willi, Schinzel, déficit de leptina), en autosómicos recesivos (Alstrom, Bardet-Biedl, Cohen), y en síndromes ligados al cromosoma X (Borjeson, Simpson, Wilson-Turner).

1.6.3.2 Formas monogénicas de la obesidad humana

Las mutaciones que causan obesidad monogénica son muy raras, solamente son responsables del 2-4% de los casos de obesidad humana (Ochoa MC et al, 2004). Estos genes se pueden agrupar en dos categorías, una estaría formada por mutaciones en los genes que codifican la leptina, el receptor de la leptina y la proopiomelanocortina, son formas recesivas y muy poco frecuentes que se asocian a varias alteraciones endocrinas. La otra categoría, está constituida por las formas no sindrómicas de obesidad relacionadas con mutaciones del gen del receptor 4 de la melanocortina. Las siguientes figuras de la localización genómica se obtuvieron de Ensembl Genome Browser.

- **Gen de la leptina (Lep).** Este gen está localizado en el cromosoma 7 (región q31.3). Se han descrito siete casos de tres familias con alteración en el codón 133 o en el 105, perdiendo la función del gen, apenas presentan niveles plasmáticos de leptina, y se expresa como hiperfagia, obesidad mórbida desde las pocas semanas de vida y un hipogonadismo hipogonadotrópico (Montague CT et al, 1997; Echwald SM et al, 1997; Farooqi IS et al, 1998). En ellos revierte y mejora el fenotipo tras la administración subcutánea de leptina (Farooqi IS et al, 1999; Farooqi IS et al, 2002).



Figura 1.11. Esquema de la localización del gen de la leptina

- **Gen del receptor de la leptina (Rlep).** Del gen Rlep, localizado en el cromosoma 1 (región p31), hay una familia descrita con mutación en el exón 16. Se caracterizan por presentar niveles elevados de leptina plasmática, obesidad extrema, retraso del crecimiento e hipopituitarismo hipotalámico debido a una disfunción hipofisaria (Clement K et al, 1998).



Figura 1.12. Esquema de la localización del gen del receptor de la leptina

- **Gen de la proopiomelanocortina (POMC).** Los individuos con mutaciones en este gen, localizado en el cromosoma 2 (región p23.3), presentan obesidad extrema de inicio temprano, insuficiencia adrenal y pigmentación roja del cabello (Krude H et al, 1998; Krude H et al, 2003).



Figura 1.13. Esquema de la localización del gen de la POMC

- **Gen del receptor de la melanocortina (MC4R).** El MC4R es una proteína de 332 aminoácidos y es codificada por un único exón localizado en la región 18q22. Este hecho ha favorecido su estudio, por lo que se han descrito numerosas mutaciones en familias con obesidad de carácter dominante (Vaisse C et al, 2000; Miraglia del Giudice E et al, 2002; Kobayashi H 2002 et al; Marti A et al, 2003).

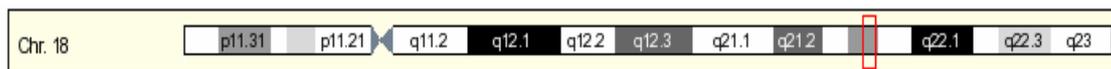


Figura 1.14. Esquema de la localización del gen del MC4R

1.6.3.3 Obesidad poligénica humana

La obesidad poligénica o de origen multifactorial es más frecuente en el hombre (Macho-Azcárate T et al, 2000). En la actualidad existe una lista de cerca de 300 genes candidatos y 9 regiones cromosómicas relacionadas directamente con el riesgo de obesidad (Chagnon YC et al, 2003), en total más de 430 regiones cromosómicas que podrían presentar variantes genéticas implicadas en el desarrollo de esta enfermedad (Snyder EE et al, 2003).

Según su funcionalidad se pueden configurar en tres grupos: los genes implicados en la termogénesis o regulación del gasto energético, los genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes, y los genes implicados en la adipogénesis:

1 - Los **genes involucrados en la regulación del gasto energético** son los que se han estudiado más extensamente, en este grupo destacan:

- **Proteínas desacopladoras (UCPs).** La mitocondria utiliza la energía para sintetizar compuestos de alta energía como el ATP, la cadena respiratoria en la membrana mitocondrial interna genera un gradiente de protones y la reentrada de hidrogeniones se produce por los canales formados por las

llamadas proteínas desacopladoras (UCPs) o termogeninas. La energía acumulada en las reacciones redox es liberada en forma de calor (Ochoa MC et al, 2004), por lo tanto la acción desacoplante de las UCPs supone un mecanismo de disipación de energía. En humanos fue descrita a principios de los 90 la UCP1 localizada en la región 4q28-q31 y expresada en el tejido adiposo marrón, y desde 1997 se ha ampliado la familia, caracterizando la UCP2 y la UCP3, ambas en la región 11q13. La primera, se expresa en diversos tejidos y es similar a la UCP 1, mientras que la UCP3 lo hace en el músculo esquelético y tejido adiposo marrón (Ochoa MC et al, 2004). Varios polimorfismos en estos genes se han relacionado con un mayor riesgo de obesidad, pero no en otros estudios, sugiriéndose importantes interacciones con otras variantes genéticas y/o con ciertos componentes de la dieta que deben ser objeto de investigación (Dalgaard LT y Pedersen O, 2001). Destacan las variantes: -3826A/G en el promotor de la UCP1 (Clement K et al, 1996), la sustitución de aminoácidos Met229Leu y Ala64Thr en la UCP1 (Ochoa MC et al, 2004), sustitución -866G/A en la región del promotor de la UCP2 (Esterbauer H et al 2001), en la UCP3 el -55C/T (Halsall DJ et al, 2001) y otras mutaciones poco frecuentes: Val9Met, Val102Ile y Arg282Cys (Ochoa MC et al, 2004).



Figura 1.15. Esquema de la localización del gen del UCP1

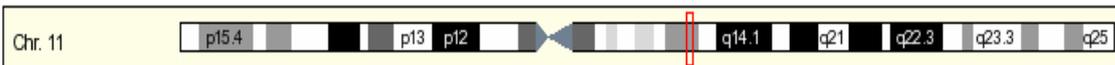


Figura 1.16. Esquema de la localización del gen del UCP2

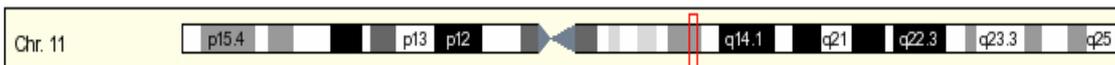


Figura 1.17. Esquema de la localización del gen del UCP3

- **Receptores adrenérgicos.** Con respecto al sistema adrenérgico, se sabe que desempeña un papel importante en el control del gasto energético estimulando la lipólisis y la termogénesis, movilizandando la energía almacenada en los triglicéridos de los adipocitos. Dicho sistema comprende tres subtipos de receptores beta: B1, B2 y B3. El receptor beta 3 situado en el cromosoma 8 (región p12-p11.2), se encuentra en el tejido adiposo marrón y blanco así como en el tracto gastrointestinal, mientras que el B1 y

B2 se expresan en todo el organismo. La actividad disminuida de los receptores B3 podría promover la obesidad a través de la disminución de la termogénesis en el tejido adiposo pardo y descenso de la lipólisis en el tejido adiposo blanco. Además, en 1995, Walston J et al y Widen E et al independientemente identificaron una mutación en el codón 64 del B3 (Trp64Arg), hallando una asociación entre dicha mutación y el desarrollo temprano de diabetes mellitus tipo 2 o insulino-resistencia. Posteriormente, dicho polimorfismo ha sido asociado con obesidad (Thomas GN et al, 2000; Corella D et al, 2001). En el subtipo B2 se han descrito 2 sustituciones de aminoácido, Arg16Gly y Gln27Glu, con resultados dispares en diversos estudios (Ochoa MC et al, 2004).

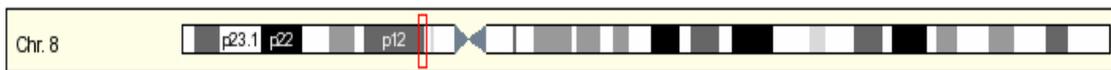


Figura 1.18. Esquema de la localización del gen del RB3

- **Lipoproteinlipasa.** La lipoproteinlipasa (LPL) es la responsable de la hidrólisis extra-hepática de los triglicéridos. Esta enzima se encuentra en los adipocitos y los polimorfismos que codifica para dicha proteína producen diabetes mellitus, obesidad y dislipoproteinemias. El gen que codifica para la LPL se encuentra localizado en el cromosoma 8 (región p22). El polimorfismo más estudiado ha sido el HindIII en el intrón 8 del gen, aunque el funcional parece ser la variante Ser447Stop en el exón 9 (Jemaa R et al, 1995).



Figura 1.19. Esquema de la localización del gen de la LPL

2 - Genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes:

- **Receptor de la melanocortina 4 (MC4R).** El MC4R está presente en el hipotálamo e interviene en la regulación de la ingesta de nutrientes con efecto inhibitorio. En ratones carentes de dicho receptor, se ha demostrado que este gen es necesario para limitar la ingestión de alimentos y posiblemente para activar el gasto de energía (Cummings DE y Schwartz MW, 2000), relacionándose su carencia con obesidad. Yeo GS et al, en 1998, identificaron la primera mutación en el gen del MC4R, asociándola

con un mayor riesgo de obesidad. Posteriormente, distintos grupos han identificado varias mutaciones, con una prevalencia muy baja y específica de población (Geller F et al, 2004; Larsen LH et al, 2005; Rong R et al, 2006), lo que aconseja el cribado genético en población mediterránea ya que, además, se trata de un gen muy pequeño, localizado en 18q22, compuesto por un solo exón que codifica para una proteína de 332 aminoácidos.

- **Neuropéptido Y (NPY).** En la actualidad está considerado como el principal neuropéptido implicado en la regulación de la ingestión de alimentos. Sintetizado en el núcleo arcuato y expresado extensamente en el cerebro, posee un potente efecto anabólico. La administración central de NPY en ratones induce el almacenamiento de grasa, estimula el consumo de alimentos e inhibe también la termogénesis en el tejido adiposo, descendiendo el gasto energético y favoreciendo el desarrollo de obesidad. El gen que lo codifica está localizado en el cromosoma 7 (región q15.1) y contiene cuatro pequeños exones. Karvonen MK et al (1998), describieron un importante polimorfismo (T1128C) que da lugar a una sustitución de leucina por prolina en la posición 7 (Leu7Pro) de la secuencia señal del NPY. Esta variante, está presente en más del 14% de los individuos de la población general de Finlandia y se ha relacionado consistentemente con concentraciones más elevadas de c-LDL en dicha población. Recientemente, se ha demostrado la funcionalidad de esta variante genética y el mecanismo de acción de la asociación de concentraciones plasmáticas elevadas de NPY con arteriosclerosis (Kallio J et al, 2001), proponiéndose como nexo de unión entre la obesidad y el metabolismo lipídico.

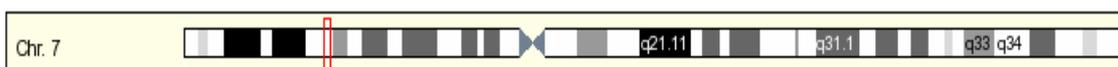


Figura 1.20. Esquema de la localización del gen del NPY

- **Ghrelina.** Este péptido de 28 aminoácidos producido sobre todo a nivel gástrico, actúa a nivel central en la región del núcleo arqueado del hipotálamo interaccionando con el NPY. La ghrelina produce un aumento de peso debido al aumento del apetito y a la acumulación de grasa al reducir la utilización de este tejido. Sus niveles son inversamente proporcionales al IMC, aumentan durante el ayuno y parece modular el metabolismo glucídico (Ochoa MC et al, 2004). El gen que codifica esta hormona está localizado en la región 3p26-p25, y se han descrito diversos polimorfismos: Arg51Gln (G346A), Leu72Met (214G/A) y Gln90Leu. Estos polimorfismos parecen estar asociados con un menor IMC, menor

porcentaje de composición grasa y con menores niveles de triglicéridos (Hinney A et al, 2002; Ukkola O et al, 2002).



Figura 1.21. Esquema de la localización del gen de la Ghrelina

- Leptina.** Ésta hormona, secretada por los adipocitos maduros del tejido adiposo blanco en respuesta al aporte dietético de triglicéridos, actúa como una señal nutricional que se dirige al SNC y se encarga de modular los mecanismos neuroendocrinos que median la homeostasis del peso corporal, interviniendo en la temporalidad y en la cantidad de la ingesta, así como en el nivel de saciedad. Los efectos hipotalámicos de la leptina en ratones serían la disminución del apetito y el aumento del metabolismo basal. Desde su descubrimiento en 1994, ha sido implicada cada vez más en acciones, tanto centrales como periféricas. Así, hay datos consistentes que indican una acción directa de la leptina en los tejidos periféricos al reducir la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos y aumentar la oxidación lipídica, lo que a su vez podría explicar la mejoría que produce ésta en la homeostasis de la glucosa (Margetic S et al, 2002). De forma paradójica, se ha caracterizado un estado denominado de “resistencia a la leptina” en personas obesas, de forma que en los individuos obesos se pueden detectar concentraciones plasmáticas de leptina más elevadas que en no obesos, acompañado de una insensibilidad hacia los efectos de la misma, similar al estado de “resistencia a la insulina”. En cuanto a la variabilidad del gen (localizado en la región 7q31.3), se ha descrito la variante -2548G/A con elevada frecuencia en la población general, de manera que los individuos AA presentarían menores niveles de leptina plasmática (Mammes O et al, 2000; Hoffstedt J et al, 2002).
- Receptor de la leptina.** El receptor de la leptina (Rlep) es fundamental para comprender la acción de la leptina. Es una proteína de membrana de unos 1200 aminoácidos, miembro de la familia de receptores de citoquinas. Está ligado a la familia de las quinasas JAK (Janus Activated Kinase). El lado extracelular de dicho receptor (exones 1-15) contiene una región a la que pueden unirse dos moléculas de leptina. En el gen (localizado en la región 1p31) se han detectado distintos polimorfismos en varios exones de la leptina (Mammes O, 2001). La mutación Q223R en el exon 6 ha mostrado una mayor consistencia en su asociación con la obesidad en distintos estudios poblacionales. Se ha sugerido que el cambio de aminoácido de glutamina (Q) por una arginina (R), ocasiona un cambio de

carga eléctrica pasando de neutra a positiva, que puede afectar la funcionalidad del receptor y alterar su capacidad de unión a la leptina, modulando el riesgo de obesidad. Diversos estudios han asociado esta variante con la obesidad aunque los resultados son discordantes (Yiannakouris N et al, 2001; Wauters M et al, 2001). Otra variante interesante en el receptor de la leptina es la K656N, en el exón 14.

3 - Entre los **genes implicados en la adipogénesis** destaca la familia de genes del receptor nuclear proliferador de los peroxisomas y las perilipinas.

- **Receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR).** Los PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) han adquirido un extraordinario protagonismo en genómica funcional debido a su elevada capacidad de regulación de la expresión de diversos genes y a sus efectos pleiotrópicos. Son una familia de receptores nucleares que, una vez activados por ligandos específicos, actúan como factores de transcripción que modulan la expresión de diversos genes. De los diferentes subtipos de PPARs, el PPAR γ (PPARG) parece el más importante en la regulación de la sensibilidad a la insulina, de la homeostasis lipídica, de la obesidad y fenotipos relacionados. El gen PPAR gamma (PPARG) está localizado en el cromosoma 3 (región p25.2), y ha sido asociado con el desarrollo de obesidad y diabetes. Se han descrito diversos polimorfismos en el PPAR gamma 2, el Pro12Ala y el Pro115Gln, el primero ha sido el que ha despertado un mayor interés en su asociación con obesidad y síndrome metabólico (Deeb SS et al, 1998; Ek J et al, 1999; Meirhaeghe A et al, 2000; Robitaille J et al, 2003; Ochoa MC et al, 2004). Recientemente, variaciones en el PPAR delta han sido también asociadas a un mayor riesgo de obesidad, hiperglucemia y otros componentes del síndrome metabólico (Gonzalez-Sanchez JL et al, 2002; Chen W, 2004; Tai ES et al, 2004).



Figura 1.22. Esquema de la localización del gen del PPARG

- **Gen del coactivador-1 del PPAR γ (PPARGC1 γ).** Para desempeñar su función el PPARG precisa de la colaboración de un coactivador enzimático. El gen del PPARGC1 γ está localizado en la región 4p15.1 y se ha relacionado en la regulación de genes asociados al metabolismo energético (Puigserver P et al, 1998; Wu Z et al, 1999; Esterbauer H et al, 2002). En este gen destacan los polimorfismos +1564G/A en el exón 8 que

produce un cambio de aminoácido y también se denomina Gly482Ser (G482S), el +2962A/G, el +1302G/A en el exón 8 y el +3010A/T en el exón 13 (Esterbauer H et al, 2002).



Figura 1.23. Esquema de la localización del gen del PPARGC

- Perilipinas.** Las perilipinas son una familia de fosfoproteínas que se localizan de manera específica en la superficie intracelular de las gotas de lípidos, localización en la que precisamente tiene lugar la lipólisis, sugiriendo que esta proteína se relaciona en la regulación de los depósitos de triacilglicéridos y su movilización (Blanchette-Mackie EJ et al, 1995; Servetnick DA et al, 1995; Nishiu J et al, 1998; Brasaemle DL et al, 2000). La mayor forma de almacenamiento de energía en el organismo es en forma de triacilglicéridos contenidos en el tejido adiposo blanco. En los momentos en que se requiere una gran cantidad de energía, las catecolaminas activan rápidamente la protein quinasa (PKA) dependiente de AMPc y se obtiene como resultante la hidrólisis de los triacilglicéridos en glicerol y a ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres son entonces utilizados como sustratos para la generación de ATP en diversos tejidos. Sin embargo, en distintas situaciones fisiopatológicas como la obesidad o la diabetes, los ácidos grasos libres circulantes se encuentran anormalmente elevados. Se ha sugerido que este aumento mantenido de los ácidos grasos libres circulantes en plasma está directamente relacionado con la resistencia a la insulina en animales obesos. Aunque la regulación hormonal de la lipólisis ha sido ampliamente descrita, los mecanismos moleculares y celulares implicados en este proceso son prácticamente desconocidos (Souza SC et al, 1998). El gen de las perilipinas (PLIN) está localizado en el cromosoma 15 (región q26.1), cerca de un loci susceptible para la obesidad (Hager J et al, 1998) y para la diabetes mellitus insulino-dependiente (Zamani M et al, 1996). Se han descrito en este gen varias variantes génicas relacionadas con la obesidad: *PLIN* 6209T>C, rs1561726, 10171A>T, 11482G>A, 13041A>G y 14995A>T (Qi L et al, 2004; Corella D et al, 2005).



Figura 1.24. Esquema de la localización del gen del PLIN

1.7 Genes implicados en trastornos relacionados con la obesidad

La obesidad interactúa con los factores genéticos o hereditarios en la determinación del desarrollo de la resistencia a la insulina, modulando la aparición de DM, dislipemias e HTA, definiendo por lo tanto, el inicio y evolución del síndrome metabólico (Abate N, 2000; Garvey WT y Hermayer KL, 1998). En esta sección nos centramos en el estudio de genes candidatos del metabolismo lipídico:

- **Gen de la ApoE.** La Apolipoproteína E (ApoE) es una glicoproteína que interviene en el catabolismo de las proteínas ricas en triglicéridos y en la homeostasis del colesterol (Utermann G, 1987). Este gen se encuentra en el cromosoma 19 y se ha descrito un polimorfismo común, que da lugar a 3 alelos (E2, E3, E4) en los que ocurre cambio de aminoácido. El alelo E2 se ha asociado con menor concentración de LDL y el E4 se asocia con mayor concentración de LDL (Sing CF y Davignon J, 1985; Wilson PWF et al, 1994; Gerdes LU et al, 2000). Las asociaciones de estos alelos con HDL y triglicéridos son controvertidas y dependientes de la población estudiada (Frikke-Schmidt R et al, 2000).

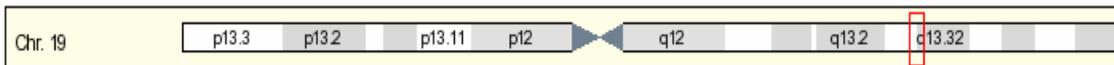


Figura 1.25. Esquema de la localización del gen de la APOE

- **Gen de la lipasa hepática (LIPC).** La lipasa hepática (LH) es un enzima clave en el metabolismo del c-HDL. Se ha demostrado en el promotor del gen de la LH, localizado en 15q21-q23, que existen distintas variantes genéticas en desequilibrio de ligamiento que se asocian a cambios de actividad del enzima. La variante -514C/T en el promotor del LIPC ha sido la más estudiada, asociándose el alelo T con menor actividad LH. En el estudio Framingham, los portadores del alelo T presentaban mayores concentraciones de c-HDL, así como mayor tamaño de partículas que conferían un perfil lipoproteico más cardioprotector (Couture P et al, 2000). Sin embargo, recientemente se ha descrito que una menor actividad LH puede ser considerado un nuevo factor de riesgo cardiovascular, a pesar de su asociación con concentraciones elevadas de c-HDL (Dugi KA et al, 2001). Esta aparente controversia podría ser explicada por la interacción con algún factor ambiental, en concreto según resultados presentados en el "72nd Congress of the European Atherosclerosis Society" (Glasgow), se

demostró que según resultados obtenidos del Estudio Framingham, la grasa de la dieta interacciona con este polimorfismo, invirtiendo los efectos del mismo. Los homocigotos TT, sólo presentarían un perfil lipoproteico más cardioprotector si la ingestión de grasa en la dieta es baja, sin embargo, superado el 30% del aporte calórico por este macronutriente, los homocigotos TT serían los que presentarían un perfil con mayor riesgo cardiovascular. Recientemente, se ha sugerido que la variante +1075C en el gen de la LH más bien que la -514T sería la funcional (Fang DZ y Liu BW, 2002).



Figura 1.26. Esquema de la localización del gen de la LH

- **Gen de la CETP.** La proteína de transferencia de ésteres de colesterol es una glicoproteína que facilita el intercambio de triglicéridos y ésteres de colesterol entre las partículas lipoproteicas estimulando la recuperación de colesterol (Yamashita S et al, 2001). El gen de la CETP se localiza en el cromosoma 16. La variante más común, Taq1B está asociada con los descensos de la actividad de la CETP, de sus niveles plasmáticos, de los niveles de LDL y con un incremento de HDL (Ordovás JM et al, 2000). Esta variante está situada en el intrón 1 del gen, por lo que se piensa que actuará de indicadora de la verdadera variante funcional con la que se encontraría en desequilibrio de ligamiento. Hasta la actualidad, se han realizado muchos trabajos de secuenciación y estudios funcionales para lograr caracterizar otra posible variante funcional, pero a pesar del descubrimiento de otros polimorfismos en el promotor o que inducen cambio de aminoácido (Tai ES et al, 2003), ninguno ha llegado a explicar al 100% el efecto de la variante Taq1B, por lo que nuestro estudio seguirá incorporando esta variante clásica, para la que recientemente se ha reforzado su contribución en un gran meta-análisis (Boekholdt SM et al, 2005).

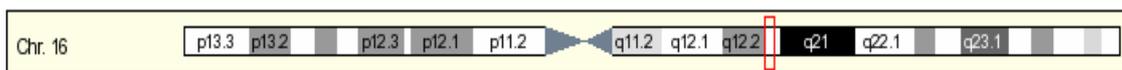


Figura 1.27. Esquema de la localización del gen de la CETP

1.8 Interacciones gen-ambiente y gen-gen

Nos hemos centrado en el papel de algunas variantes genéticas de forma individual (relación variante genética y fenotipo), y no hay que olvidar los factores ambientales. La mayor parte de las enfermedades genéticas comunes en la población no presentan un modo de herencia mendeliano, es decir, no existe un único gen responsable de la enfermedad, sino que suelen ir moduladas por factores ambientales (interacción gen-ambiente) o por diversos genes (interacción gen-gen). El modelo genético más realista para la obesidad asume que varios genes con uno o varios polimorfismos tienen un efecto modesto sobre el riesgo de esta enfermedad, pudiendo interactuar entre ellos y con factores no genéticos. Un rasgo se considera poligénico cuando existen diversos genes que contribuyen a un fenotipo, y se considera multifactorial cuando los genes interactúan con los factores ambientales.

Desde hace décadas se han demostrado diferencias inter-individuales en la respuesta fenotípica de los individuos a la dieta, fundamentalmente en el ámbito de las enfermedades cardiovasculares. La variabilidad individual en la respuesta al tratamiento dietético tiene un gran componente genético y ello ha sido sugerido por diferentes estudios experimentales y la asociación entre polimorfismos de genes candidatos con la expresión de la enfermedad y de los factores asociados, destacando los estudios realizados sobre las dislipemias. Estamos ante la presencia de una interacción gen-dieta cuando mediante una modificación en la cantidad o en la composición de los alimentos ingeridos podemos regular el riesgo de enfermedad conferido por una mayor susceptibilidad genética (Ordovás JM y Corella D, 2004). Por lo tanto, la dieta es el comportamiento ambiental que modula la susceptibilidad genética, pudiendo los portadores de un alelo mutado presentar un fenotipo sano o enfermo en función de la dieta consumida.

En las interacciones con la dieta existen importantes trabajos, como por ejemplo la clara interacción existente entre el conjunto de genes humanos y la ingesta de ácidos grasos (Lairon D, 1997), los estudios de expresión de ARNm que han demostrado la regulación de la expresión de la UCP-2 por los ácidos grasos omega-6. Sugiriendo una interacción adicional con los PPAR (Chevillotte E et al, 2001), o los trabajos del polimorfismo del PPARG y los ácidos poliinsaturados (Luan J et al, 2001), sin olvidar la influencia de la grasa saturada en la expresión de la leptina, del Rlep y del NPY. También se ha descrito que las concentraciones de leptina están sujetas a la influencia de varios factores ambientales, entre ellos el consumo de alcohol, una dieta rica en grasas y el ejercicio (Rojdmark S et al, 2001). En el polimorfismo de la APOE se ha observado que los individuos E4

serían hiperrespondedores a los cambios de grasa en la dieta (Lehtimaki T et al, 1995). Otro claro ejemplo de interacción gen-dieta es el descrito entre el polimorfismo -514C>T en el gen de la lipasa hepática y la grasa de la dieta en las concentraciones de colesterol HDL, donde se describe como un aumento en la cantidad de grasa aportada por la dieta aumenta los niveles de HDL en los sujetos CC, un ligero aumento en los CT y una disminución de HDL en los individuos TT (Ordovás JM et al, 2002). El grupo de Constanza MC (2005) realizó una revisión donde se resumen las principales interacciones gen-ambiente halladas sobre los niveles de lípidos plasmáticos y genes candidatos (*APOE*, *CETP*, *LH*, *LPL*).

Además de las interacciones gen-ambiente habíamos mencionado las interacciones gen-gen, y un ejemplo de ello es el observado entre el gen de la APOE y la CETP, donde se puede apreciar que el efecto de la APOE en los niveles de HDL vienen determinados según la variante B1 o B2 de la CETP. Los individuos B1B1-E2 presentan mayores niveles de HDL que los B1B1-E3, y éstos mayores que los B1B1-E4, pero cuando los sujetos son portadores de B2 esta relación se invierte, siendo los B2-E4 los que presentan mayores concentraciones de HDL (Sorlí JV et al, 2006).

Las diferencias genéticas entre individuos también tienen un papel importante en la respuesta a los fármacos, pero esta variabilidad al tratamiento farmacológico ha sido menos estudiada. Los polimorfismos genéticos se asocian a distintos grados de respuesta a los fármacos debido a una afectación del transportador del fármaco, al receptor de éste, a los enzimas que lo metabolizan, etc. Por ello, se ha propuesto que el conocimiento del genotipo puede predecir la respuesta a un fármaco e incluso anticipar posibles reacciones adversas (Roses AD, 2000). Un ejemplo de interacción gen-fármaco sería la diferente respuesta observada según las variantes del gen de la APOE, en un estudio de Ordovás JM et al (1995) se vió que los portadores del alelo E2 responden mejor a las estatinas que los E3 y que los E4 son los menos respondedores.

Aunque está ampliamente aceptado que la obesidad es una entidad compleja en la que están implicados genes y ambiente, existen muy pocos estudios en humanos que analicen sus interacciones, hoy en día es necesaria la identificación de genes candidatos y la interacción con los nutrientes para analizar los efectos en el desarrollo de la obesidad (Perusse L y Bouchard C, 2000). Los estudios genéticos sobre interacciones con los factores ambientales, principalmente en el papel de las características dietéticas y la actividad física, constituyen un nuevo reto para establecer la investigación de la etiopatogenia de la obesidad (Martí A et al, 2004). El grupo de Santos JL (2006) realizó una interesante revisión de trabajos europeos en los que se analizan interacciones entre polimorfismos genéticos y nutrientes, pero destaca sobre todo la interacción entre el polimorfismo LH -

514C/T y la ingesta de fibra que podría actuar sobre el metabolismo del colesterol y la obesidad (Stefan N et al, 2005). El conocimiento de la variabilidad genética en genes candidatos será fundamental para explicar la distinta respuesta fenotípica de los individuos a la dieta, así como para establecer las bases que permitan el diseño de dietas individualizadas para una mejor prevención y tratamiento de la enfermedad (Corella D y Sorlí JV, 2006). De acuerdo con el esquema mencionado, resultará crucial estudiar y conocer cuales son los componentes de la dieta que pueden modular el riesgo de sufrir una enfermedad para actuar sobre ellos lo antes posible y poder efectuar una prevención de ésta.

1.9 Genómica nutricional: nutrigenética y nutrigenómica

El aumento de información sobre los genes y las moléculas implicadas en el desarrollo de la obesidad permite establecer nuevas estrategias para la investigación de esta enfermedad. Para ello, es necesaria la genómica nutricional, ciencia que estudia la interacción funcional entre los alimentos y sus componentes con el genoma de los individuos a nivel molecular, celular y sistémico; cuyo objetivo es utilizar una dieta personalizada para prevenir o tratar la enfermedad. El término de genómica nutricional o nutrigenómica fue utilizado por primera vez por DellaPenna D en 1999, en su trabajo trata la intersección entre el área de la bioquímica de las plantas, la genómica y la nutrición para poder mejorar la salud humana. Esta ciencia combina distintas tecnologías de la biología molecular, genómica funcional, bioinformática, epidemiología, bioquímica y de la nutrición (Palou A et al, 2004). Se establecen dos niveles de aplicación de la genómica nutricional: por una parte la aplicación clínica para el tratamiento de alteraciones del metabolismo lipídico, diabetes, etc., y por la otra, la aplicación en prevención primaria a la población general. Dentro de la genómica nutricional podemos distinguir la Nutrigenética y la Nutrigenómica (Ordovás JM y Mooser V, 2004; Ordovás JM y Corella D, 2004; Corella D y Ordovás JM, 2005):

- La **Nutrigenética** estudia la distinta respuesta de los individuos a la dieta en función de sus variaciones específicas en el genoma, es decir, la respuesta fenotípica a la dieta en función del genotipo. Incluye la identificación y caracterización de variantes genéticas que se relacionen con una respuesta diferente a los componentes de la dieta o a la terapia nutricional para los fenotipos de interés. Su objetivo es generar recomendaciones específicas sobre la mejor composición de la dieta tras la identificación de variantes genéticas para el óptimo beneficio de cada individuo. Se ha denominado también como “nutrición personalizada” o “dieta a la carta”.
- La **Nutrigenómica** se centra en el estudio de los mecanismos moleculares y celulares que explican la distinta respuesta fenotípica a la dieta de cada individuo en función de las variaciones en el genoma (genotipo). Ésta se centraría más en estudiar la interacción entre nutrientes y la expresión génica. También examina la caracterización de nuevas proteínas, sus funciones fisiológicas, así como de sus interacciones con las diferentes concentraciones de nutrientes y de las respuestas específicas a nivel celular y sistémico. La Nutrigenómica incluye la Metabolómica y Biología de Sistemas, la Proteómica, la Genómica comparada, y la Transcriptómica.

Hace décadas que se conocen las diferentes respuestas que presentan las personas ante una misma intervención dietética, sugiriendo una importante modulación genética (Corella D y Sorlí JV, 2006). En distintos estudios se observan variaciones inter-individuales en los cambios lipídicos como respuesta a la misma dieta. Schaefer EJ et al (1997) y Jacobs B et al (2004) observaron una gran variabilidad en la respuesta lipídica tras una intervención con la dieta del National Cholesterol Education Program (NCEP).

La Nutrigenómica podría orientar al diseño de nuevos alimentos funcionales para el control de la obesidad basándose en el conocimiento de la bioactividad, el mecanismo de acción, y el efecto de determinados nutrientes sobre el sistema de control de peso, como la activación de la expresión de proteínas desacoplantes a través de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y de la vitamina A, o como el efecto anti-obesidad que sugiere el calcio dietético (Palou A et al, 2003; Palou A et al, 2004). Estos efectos pueden depender no sólo de los nutrientes en sí, sino de sus combinaciones y condiciones en que se dispongan. Es esencial la incorporación de los polimorfismos a los estudios epidemiológicos para el diseño de estudios específicos sobre las nuevas propiedades de los alimentos en subgrupos de población (Palou A et al, 2004).

La genómica nutricional es un campo emergente con un importante potencial futuro en la prevención y tratamiento de la obesidad y afecciones asociadas a la enfermedad cardiovascular. La meta es llegar al conocimiento del genotipo de cada paciente y aplicar unas recomendaciones o consejos dietéticos e intervenciones terapéuticas particulares para una prevención primaria más eficaz. La identificación de las variaciones en el genoma humano que confieren un riesgo a padecer una enfermedad, dará lugar a una práctica médica más individualizada, más preventiva y más predictiva (Gutmacher AE y Collins FS, 2002).

Hay que cambiar el concepto de una dieta ideal, ya que realmente no existe, y la dieta variará según las características de la persona y del resultado que se pretenda alcanzar, por ello es necesario profundizar en el estudio de estas diferencias. Aún queda un largo camino hacia el objetivo de conseguir una dieta individualizada según las características genéticas, ambientales y gustos de los pacientes, y la genómica nutricional resultará crucial para el éxito de la nutrición personalizada. Todavía no se dispone hoy en día del suficiente nivel de evidencia científica para que los resultados de estos estudios tengan aplicación en la práctica clínica, pero se contempla su aplicación a largo plazo en prevención primaria.

1.10 Prevención y tratamiento de la obesidad

En 2004, se aprobó en la 57 Asamblea Mundial de la Salud la Estrategia Mundial sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud con el fin de promover y proteger la salud reduciendo la morbilidad y mortalidad asociadas a una alimentación poco sana y a la falta de actividad física. En España, en enero del mismo año se publicó en el Boletín Oficial del Estado una Orden Ministerial en la que se estableció por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo las directrices del Plan Integral de Obesidad, Nutrición y Actividad Física, base de la Estrategia Nacional de Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (eNAOS), siendo los responsables de dicha estrategia de actuación contra la obesidad los doctores Moreno B y Charro A. La estrategia NAOS debe servir de plataforma para todas aquellas iniciativas que promuevan una alimentación saludable y la prevención del sedentarismo, buscando un equilibrio entre las calorías ingeridas y el gasto energético. En el apartado 1.10.3.6 de prevención de la obesidad se desarrollan los objetivos y los ámbitos de intervención de la estrategia NAOS, los cuales han sido premiados por la OMS por su estrategia de prevención de la obesidad.

El tratamiento de la obesidad es difícil y los resultados a largo plazo son escasos, a ello contribuyen diversos motivos relacionados con la complejidad de esta enfermedad, la cronicidad del tratamiento y la necesidad de cambios permanentes en los hábitos del estilo de vida. También contribuye a ello la falta de formación y recursos sanitarios que se dispone, así como la desinformación y las falsas esperanzas de los pacientes. Para intentar mejorar esta situación o prescribir de forma adecuada las diferentes medidas terapéuticas y establecer objetivos razonables y seguimientos adecuados según el grado de obesidad y el riesgo de salud, se han establecido algunos consensos o guías, como en España la SEEDO 2000, el NHLBI (NIH 2000) en norte América o por la Organización Mundial de la Salud (Obesity. Génova WHO, 2000) a nivel internacional, y se han desarrollado algunos trabajos o revisiones que establecen unos criterios de tratamiento comunes (Orzano AJ y Scot JG, 2004; Wadden TA y Foster GD, 2000).

1.10.1 ¿Por qué prevenir o tratar la obesidad?

La prevención primaria de la obesidad a través de la educación sanitaria, debería ocupar un lugar destacado en la lucha por reducir este factor de riesgo, las repercusiones sanitarias, sociales y económicas, ya que por una parte existen evidencias de que la pérdida intencionada de peso en personas obesas se asocia con una disminución de la mortalidad global y por otra parte, el rechazo social genérico que sufren los obesos con los problemas psicológicos que llegan a padecer como depresiones y falta de autoestima (Kolotkin RL et al, 1995). Es un hecho obvio que la obesidad es un grave problema de salud pública, y la prevención de ésta en la población requiere medidas en distintos departamentos, como en la educación y cultura, para promover una alimentación saludable desde los centros escolares a los núcleos familiares, en la industria para modificar la composición de los preparados alimentarios, en el urbanismo y las infraestructuras para favorecer la actividad física modificando el entorno (Hill JO y Peters JC, 1998).

La obesidad es una enfermedad crónica que requiere una vigilancia prolongada y mantenida, un tratamiento basado en la dieta y el ejercicio de por vida, ya que incrementa la morbilidad y mortalidad, y predispone a padecer otras afecciones (Cairney J y Wade TJ, 1998; Pi-Sunyer FX, 1991; Willet WC et al, 1995). Se ha evidenciado como la reducción de peso, incluso pérdidas moderadas (5-10%), puede prevenir, mejorar o hacer desaparecer aquellos trastornos asociados a la obesidad, en especial las enfermedades cardiovasculares y metabólicas (Van Gaal LF et al, 1997). El principal reto en el tratamiento de la obesidad debe ser mantener a largo plazo los efectos de la pérdida de peso (Cooper Z et al, 2003). Algunos estudios muestran que un 80% de los pacientes abandonan el tratamiento dietético antes de alcanzar los objetivos deseados, al año han recuperado cerca de la mitad del peso inicial, y a los 4 años permanecen estables casi en el peso inicial (Kramer FM et al, 1989; Jeffery RW et al, 2000). Inicialmente se consiguen reducciones de peso en un gran porcentaje de pacientes, pero el mantenimiento de estas pérdidas a largo plazo presentan porcentajes muy bajos (Canadian Task Force, 1994). Por lo tanto, los pacientes con obesidad deberán ser seguidos de forma permanente, ya no sólo por el riesgo o afecciones concomitantes, sino por las frecuentes recaídas de esta enfermedad crónica.

El riesgo que confiere la obesidad en un individuo con IMC igual o mayor a 30 kg/m² aumenta en más de un 50% la mortalidad total y debida a enfermedad cardiovascular respecto a los sujetos con normopeso: IMC entre 18,5-24,9 kg/m² (Lindsted K et al, 1991). El riesgo relativo de mortalidad en personas con IMC>40

kg/m² es 2,6 veces superior en hombres y 2 veces superior en mujeres con normopeso. El riesgo de complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad se incrementa tanto por el aumento de IMC como del grado de obesidad visceral, estableciéndose el límite del perímetro de cintura de 94 cm para los varones y de 80 cm para las mujeres.

En la tabla 1.12 se aprecia el riesgo global del sujeto según la medición del perímetro de cintura y el IMC:

Tabla 1.12. Riesgo global según el IMC y el perímetro de cintura (PC)

GRADO	IMC (kg/m ²)	PC (♂≤94cm, ♀≤80cm)	PC (♂>94cm, ♀>80cm)
Peso normal	18,5-24,9	Ninguno	Aumentado
Sobrepeso	25-29,9	Aumentado	Alto
Obesidad I	30-34,9	Alto	Muy alto
Obesidad II	35-39,9	Muy alto	Muy alto
Obesidad III	≥40	Extremadamente alto	Extremadamente alto

En la tabla 1.13 se muestra la escala de estimación del riesgo de salud según la medición del índice cintura/cadera (William CER y Medeiros MD, 2000):

Tabla 1.13. Índice cintura/cadera y escala de estimación de riesgo de salud

Riesgo	Hombres	Mujeres
Alto	> 0,95	> 0,85
Moderado	0,90 – 0,95	0,80 – 0,85
Bajo	< 0,90	< 0,80

Según datos del estudio Framingham la pérdida mantenida de 2,25 kg de peso durante 16 años disminuye la suma de factores de riesgo cardiovascular en un 48% en varones y un 40% en mujeres (Wilson PW et al, 1999). No existe evidencia científica de que la reducción de peso en personas obesas mejore la supervivencia, pero sí la hay de que disminuya los factores de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad, destacando la mejora de la hipertensión arterial, las alteraciones lipídicas y las cifras de glucemia (Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults, 1998). Éstas guías nos indican que para que el obeso se beneficie de la detección de su trastorno, debe ser informado y motivado de forma adecuada, y así voluntariamente someterse al plan terapéutico que permita la reducción inicial de peso y el mantenimiento posterior de las pérdidas ponderales alcanzadas. También hay que tener en cuenta los efectos positivos de la reducción de peso sobre la salud psicológica y el estado de ánimo del paciente. En la tabla 1.14 se resumen los beneficios estimados que podemos encontrar en los pacientes obesos según los kilogramos o el porcentaje de pérdida de peso corporal:

Tabla 1.14. Beneficios de la pérdida de peso

Pérdida	Beneficios
5-10 kg	Mejoría de la función pulmonar Reducción de la disnea Reducción de la apnea del sueño Mejoría en el dolor lumbar y articular
> 5%	Mejoría de la función ovárica
>10 kg	Más del 20% de caída en la mortalidad total Más del 30% de descenso en muertes relacionadas con diabetes, obesidad y cáncer Descenso del 50% de la glucemia en ayunas Descenso de 10 mmHg de la tensión arterial diastólica Descenso de 20 mmHg de la tensión arterial sistólica Descenso del 10% del colesterol total, 30% de los triglicéridos, y del 15% del colesterol LDL Incremento del 8% del colesterol HDL

La pérdida del 5-10% del peso corporal se asocia a una mejoría de la mayoría de factores de riesgo modificables. La disminución moderada de peso, entre un 5 y 10%, mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la glucemia tanto en obesos diabéticos como no diabéticos (Wing RR et al, 1987). Con la pérdida ponderal se reducen los niveles de triglicéridos y colesterol LDL, y aumentan los de HDL. Por cada kilogramo de peso perdido se reduce el LDL en un 1%, los triglicéridos en un 3%, y aumenta el HDL en un 1% (Dattilo AM et al, 1992). La rebaja de peso disminuye las cifras de tensión arterial en hipertensos y normotensos, y disminuye las necesidades de fármacos antihipertensivos (Heyden S, 1978). Por cada kilogramo perdido se reduce la tensión arterial entre 0,3 y 1 mmHg (Van Gaal LF et al, 1997). También se ha observado una mejoría en los marcadores inflamatorios y de coagulación (fibrinógeno y PAI-1) ante la pérdida ponderal (Van Gaal LF et al, 1997).

El objetivo inicial del tratamiento médico será la reducción de aproximadamente el 10% del peso corporal, y posteriormente si hay éxito, se podrá intentar una reducción adicional tras la nueva valoración del paciente.

1.10.2 ¿Cuándo hay que tratar la obesidad?

El momento de iniciar un tratamiento para la obesidad dependerá de las medidas antropométricas del paciente, y de los factores de riesgo asociados (The National Heart, Lung and Blood Institute, 1998). La US Preventive Task Force (1996) recomienda la medición periódica del peso y talla en todos los pacientes para el cribado de la obesidad, aunque sin especificar con qué periodicidad. En España, según el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC) se recomienda medir inicialmente el peso y talla para calcular el IMC en la primera visita a partir de los 20 años, y posteriormente realizar controles de peso cada 4 años (Córdoba R et al, 1999). Según resultados del estudio SEEDO de 1997 el grupo más sensible o de riesgo al que habría que priorizar e intensificar los esfuerzos de promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad, es el grupo de mujeres mayores de 45 años con un nivel de estudios bajo y nivel socioeconómico desfavorecido (Aranceta J et al, 2001). El riesgo de mortalidad asociado al IMC parece ser superior en los jóvenes respecto a las personas de edad avanzada (Stevens J et al, 1998), aunque algunos estudios no observan diferencias entre la edad (Ajani UA et al, 2004). Un metaanálisis demostró que el sobrepeso no comporta un aumento de la mortalidad en los ancianos en comparación con el resto de adultos (Heiat A et al, 2001), por lo que indicaría una mayor insistencia en el control del peso en los adultos de edad no avanzada.

Los hábitos alimentarios y de actividad física se inician a los 3-4 años de vida, y se establecen a partir de los 11 años, con una tendencia a consolidarse a lo largo de toda la vida. Por ello, la infancia es un momento crucial para actuar sobre las conductas futuras del adulto, será fundamental actuar en el niño obeso para que adquiera hábitos alimentarios sanos y conductas de ejercicio físico favorables, ya que la modificación de las costumbres que adquiere un adulto son difícilmente modificables, mientras que es más fácil educar al niño, tanto para prevenir como para tratar el exceso de peso. No obstante hay que tener en cuenta que nunca es tarde para empezar a realizar una actividad física, pero es esencial que se elija el tipo de actividad que más se adapte a las preferencias y habilidades de cada individuo según la etapa de su vida. Toda persona adulta con exceso de peso está en riesgo de desarrollar algunas enfermedades asociadas a la obesidad (hipertensión, diabetes, dislipemia, cardiopatías, etc.), pero se establecen unos puntos de corte para indicar el tratamiento o no de la obesidad en estos individuos. Así, según el IMC o los factores de riesgo asociados, estará indicado el tratamiento en los individuos obesos (con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), o en aquellos con sobrepeso según los criterios de la OMS ($IMC 25-29,9 \text{ kg/m}^2$) con dos o más factores de

riesgo cardiovascular, o aquellos con una circunferencia de cintura mayor de 88 cm (mujeres) o 102 cm (hombres) y dos o más factores de riesgo (guía SEEN 2003). Sin embargo, es primordial preguntar al paciente si desea o no perder peso, ya que su aceptación y compromiso son fundamentales para el éxito del tratamiento. En el caso de no querer perder peso, al menos deberían ser aconsejados en cuanto a la necesidad de esforzarse en el mantenimiento o reducción de su peso actual (Arrizabalaga JJ et al, 2003).

La reducción calórica y el ejercicio físico están discutidos como indicación en el tratamiento de obesidad a pacientes de edades avanzadas, pero como muestran Villareal DT et al (2006) en un estudio realizado en hombres y mujeres mayores de 65 años, al modificarles los factores del estilo de vida se lograron beneficios en el control de la tensión arterial, así como en los niveles plasmáticos de glucosa y triglicéridos. Y hay que tener en cuenta que los objetivos terapéuticos de la pérdida ponderal están dirigidos a mejorar o eliminar las comorbilidades asociadas para disminuir las posibles futuras complicaciones médicas que pueda conllevar el exceso de peso.

En el consenso de la SEEDO del 2000 se propusieron unos criterios de intervención más detallados al considerar el inicio del tratamiento de los pacientes según la alteración del peso corporal o de la distribución de la grasa, y según los factores de riesgo cardiovascular asociados. Estos criterios también se reflejaron en el consenso SEEDO 2007 (Salas-Salvadó J et al, 2007). Así, se establecieron unos objetivos y criterios de tratamiento a través del grado de peso según unos niveles de IMC:

- **Población con normopeso (IMC 18,5-24,9 kg/m²)**

En la población con normopeso no hay indicaciones de intervención, simplemente recomendaciones del mantenimiento de hábitos saludables de alimentación y ejercicio. Se aconseja vigilar a aquellos individuos de riesgo: obesidad familiar, aumento de más de 5 kg en el último año, excesivo tejido adiposo abdominal, sujeto sedentario, o aquellos con alteraciones del metabolismo hidrogenado, lipídico o en la presión arterial.

- **Sobrepeso grado I (IMC 25-26,9 kg/m²)**

Si el paciente con sobrepeso grado I presenta una distribución de la grasa femoroglútea, con un peso estable y sin factores de riesgo asociados, la intervención terapéutica no está justificada desde el punto de vista médico. Pero si no se cumple cualquiera de estas tres condiciones, la actuación se limita a consejos relativos a la alimentación, a la actividad física y a la

realización periódica de controles clínicos. Este grupo supone alrededor del 20% de la población adulta española.

- **Sobrepeso grado II o preobesidad (IMC 27-29,9 kg/m²)**

Si el sujeto con sobrepeso grado II presenta una distribución de la grasa femoroglútea, con un peso estable y sin factores de riesgo asociados, la intervención terapéutica desde el punto de vista médico es opcional, aunque son muy convenientes los consejos relativos a la alimentación, a la actividad física y a la realización periódica de controles clínicos. Pero si no se cumple cualquiera de estas tres condiciones, el riesgo de comorbilidades y mortalidad presenta un ligero ascenso y el objetivo es la pérdida de peso entre un 5-10% mediante medidas dietéticas, ejercicio físico y modificación conductual. Si no se consigue esta pérdida de peso en unos 6 meses, está justificada la utilización de fármacos. Este grupo supone aproximadamente el 20% de la población adulta española.

- **Obesidad grado I (IMC 30-34,5 kg/m²)**

En los individuos con obesidad grado I está indicada la actuación y tratamiento para conseguir en unos 6 meses una pérdida ponderal del 10% del peso corporal mediante dieta, actividad física, modificación conductual y fármacos. Además hay que tratar las comorbilidades asociadas con los objetivos que se presentan en la tabla 1.15.

- **Obesidad grado II (IMC 35-39,9 kg/m²)**

En los pacientes con obesidad grado II el riesgo y comorbilidades asociadas son importantes, así como la disminución de la calidad de vida. Ante esta situación la estrategia terapéutica es la pérdida de peso corporal mayor del 10%. Si en 6 meses no se han cumplido los objetivos o el paciente presenta importantes comorbilidades se deberá remitir a una unidad especializada para otras medidas terapéuticas como las dietas de muy bajo contenido calórico o la valoración de cirugía bariátrica.

- **Obesidad grado III y IV (IMC >40 kg/m²)**

Debido a los graves problemas de salud asociados con este grado de obesidad, el objetivo deseable es la pérdida de un 20-30% de peso, y para ello deben ser remitidos a unidades especializadas para pautar las dietas de muy bajo contenido calórico y la indicación de cirugía bariátrica.

Debido a las características de la obesidad, cuyo objetivo principal es la pérdida de peso, hay que tratar y valorar los factores de riesgo asociados (tabla 1.15).

Tabla 1.15. Objetivos de las comorbilidades en la obesidad (consenso SEEDO 2000)

Comorbilidad	Objetivos
Colesterol total	<200 mg/dL
C-LDL	<130 mg/dL y <100 mg/dL si existe enfermedad coronaria
C-HDL	>40 mg/dL en el varón y >50 mg/dL en la mujer
Triglicéridos	<200 mg/dL y <150 mg/dL si existe enfermedad coronaria
Tensión arterial	<140/90 mm/Hg y <130/85 mm/Hg si es un paciente diabético
Glucemia	80-110 (basal) y 80-144 (postpandrial)
HbA1c	<6,5%

El síndrome metabólico que es un cuadro frecuentemente asociado a la obesidad, es objetivo de tratamiento global, teniendo en cuenta los objetivos metabólicos de las enfermedades y factores de riesgo asociados a éste (tabla 1.16):

Tabla 1.16. Objetivos generales del tratamiento del síndrome metabólico

A) Modificación del estilo de vida
B) Control de los principales factores de riesgo cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> • Abandono del hábito tabáquico • Presión arterial <140/90 mm/Hg (<130/80 mm/Hg si diabetes) • LDL-C <100 mg/dL y triglicéridos <150 mg/dL • Glucemia <100 mg/dL • Reducción de peso (5-10%)
C) Reducción del riesgo cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento antiagregante (ácido acetilsalicílico a dosis bajas) • Hipolipemiantes (estatinas, fibratos, ezetimiba) • Antihipertensivos (IECA, ARA II) • Insulin-sensibilizadores (metformina, glitazonas) • Otros como acarbosa, orlistat

1.10.3 ¿Cómo hay que tratar la obesidad?

El objetivo primordial en el tratamiento de la obesidad y del sobrepeso es reducir el porcentaje de grasa corporal hasta alcanzar unos niveles en los que mejore la salud y los factores de riesgo asociados (reducir las complicaciones y mejorar la calidad de vida). El éxito dependerá del mantenimiento a largo plazo de la pérdida ponderal, y para ello será fundamental modificar y establecer nuevos hábitos de conducta y del estilo de vida de forma permanente (modificar los patrones alimentarios, el grado de actividad física y el comportamiento), ya que a los 5 años sólo el 10% mantiene el peso (Kramer FM et al, 1989). Para este planteamiento se precisará la colaboración de profesionales de la nutrición, psicólogos, preparadores físicos, etc. (Salas-Salvadó J et al, 2007).

En la evaluación del paciente obeso se debe realizar una historia clínica que refleje la cronología del peso corporal, evolución y desencadenantes, medidas antropométricas, tratamientos previos para la obesidad o actuales por otras comorbilidades, percepción, motivación y expectativas del propio paciente, hábitos alimentarios, tóxicos y estilo de vida, situación laboral, nivel económico, así como la historia social, familiar y psiquiátrica (Arrizabalaga JJ et al, 2003). Dado que la obesidad es una enfermedad crónica, es muy frecuente que los sujetos obesos hayan realizado previamente varios intentos de pérdida de peso, pues dichos intentos, así como el tratamiento utilizado en cada uno de ellos, deberán ser reflejados en la historia clínica. Además del problema del exceso de grasa corporal (IMC, perímetros) hay que valorar la situación de la tensión arterial, del perfil lipídico, glucemia, uricemia, niveles de transaminasas, y estudio hormonal si se sospecha una alteración en sus niveles (Carrillo M, 1998).

Junto a los tres pilares fundamentales del tratamiento de la obesidad (dieta hipocalórica, actividad física y modificación de la conducta alimentaria) será fundamental el apoyo psicológico para conseguir el mantenimiento de los objetivos y la motivación de los pacientes, modificar las falsas creencias que contribuyen al exceso de peso, en definitiva, convencer al paciente de los beneficios de adoptar un estilo de vida más saludable. El objetivo es reducir el balance calórico sin importar cómo se consigue la disminución energética, ya sea a través de la dieta o aumentando su consumo mediante el ejercicio (Redman ML et al, 2007).

Entre las dificultades que encontramos en el tratamiento de esta enfermedad destaca su complicada etiología por los múltiples factores que han intervenido en su desarrollo. La cronicidad es otro factor que dificulta su abordaje, ya que los pacientes que acuden solicitando tratamiento suelen presentar su obesidad desde

hace varios años o incluso décadas. La elevada población susceptible de ser tratada por esta condición patológica impide el abordaje correcto de todos los pacientes obesos por falta de recursos. Las falsas esperanzas del paciente obeso en recuperar su “peso ideal” o conseguir un aspecto físico no alcanzable o irreal, disminuyen con el tiempo la motivación inicial, minando los cambios de conducta y del estilo de vida modificados. Por último, cabe destacar la tendencia a recuperar las pérdidas de peso conseguidas o incluso llegar al final del proceso a unas ganancias de peso, conduciendo al “efecto yo-yo” característico de estos individuos, pérdidas de peso con posteriores recuperaciones o ganancias respecto al peso inicial de forma repetitiva a lo largo de la vida de estos pacientes. En cuanto a las recuperaciones de peso, existen dos teorías, por una parte aquella que se explica por los cambios fisiológicos tras la restricción dietética, en los que destaca la disminución del gasto energético total, o el aumento de leptina y ghrelina (Tébar FJ et al, 2003). Esta teoría se fundamenta en el punto fijo o “set point”, en el que el organismo tiende a mantener un peso fisiológico estable a pesar de los grandes cambios de ingesta que sufrimos diariamente (Keesey RE y Corbett SW, 1984). Y por otra parte, tenemos aquellos investigadores que basan las recuperaciones de peso en el fracaso o incapacidad del sujeto de mantener los cambios incorporados a su vida a largo plazo (Astrup A et al, 1999; Hill JO y Wyatt HR, 1999).

Durante la infancia es fundamental favorecer un aumento de la actividad física y deporte tanto para el tratamiento como para la prevención de la obesidad, así como crear hábitos alimentarios saludables. Para aumentar el ejercicio físico en los niños obesos se debería crear nuevos espacios urbanísticos para la realización de deporte, ampliar los horarios de las instalaciones deportivas escolares o crear programas de actividades para el fin de semana. En cuanto a la alimentación infantil se debe actuar desde los hábitos familiares, en la industria alimentaria para modificar la composición o disminuir la publicidad de algunos alimentos con alta carga energética, o incluso actuación en el comedor escolar, ya que hay que tener en cuenta que el 20% de los niños realiza cinco comidas semanales en el centro de enseñanza, y en el grupo de 2-5 años llega al 32%.

1.10.3.1 Intervención dietética

Ante un paciente obeso hay que plantearse ¿qué tipo de dieta darle?, ¿cuántas calorías se deben aportar a cada paciente?, ¿existe alguna comorbilidad asociada? Las dietas hipocalóricas son esenciales, son un pilar básico para el tratamiento de la obesidad (Jeffery RW et al, 1995; Barbany M y Carrillo M, 1999). Antes de indicar un régimen dietético se debe conocer los hábitos alimentarios del paciente a través de una encuesta alimentaria. La dieta debería ser individualizada al peso real del individuo, abierta y ajustada a variables como los gustos o estilo de vida del paciente, una dieta apetitosa, estructurada y equilibrada. Hay que dejar claro que no hay alimentos buenos o malos, sino una dieta bien o mal equilibrada. Para asegurar el éxito de la intervención dietética es necesario modificar los hábitos de alimentación del paciente y de toda su familia (Bolado-García VE, 2002). Son frecuentes los intentos continuos de pérdida ponderal a lo largo de los años del paciente obeso, en muchas ocasiones mediante dietas “mágicas” o reducciones calóricas no controladas mediante dietas desequilibradas; estos ciclos de restricción conllevan a pérdidas ponderales que posteriormente se recuperan o incluso se supera el peso inicial, con lo que el paciente obeso va incrementando su peso a lo largo de los años con numerosos períodos de restricción dietética, es el conocido “síndrome yo-yo” (Cuppini A y Matteini P, 2005).

La dieta ideal es aquella dieta equilibrada, en la que el balance energético y el ejercicio físico se encuentran compensados para mantener un peso corporal adecuado. Una dieta que cree un déficit de 500-1000 kcal/día es la más adecuada en personas obesas para conseguir una pérdida de peso de 1/2 a 1 kg a la semana (nivel de evidencia 1) y llegar a una pérdida ponderal inicial del 8-10% en 6 meses (NIH Expert Panel 1998). La restricción no debería ser inferior a 1000-1200 kcal/día en la mujer e inferior a 1200-1600 en el varón (consenso SEEDO 2007). En cuanto a la distribución de los macronutrientes, existen divergencias entre los porcentajes más apropiados, de ahí el numeroso tipo de dietas que han surgido y que posteriormente desarrollaremos. La mayoría de las recomendaciones en la composición de esta dieta apoyan una ingesta proteica del 10-15 % de las calorías de la dieta (0,8 g/kg/día), una ingesta total de grasa del 30 % de calorías totales (menos del 10% grasas saturadas, menos del 10% poliinsaturada, 3-7% de ácidos grasos esenciales, menos de 300 mg/día de colesterol), y un 50% de calorías de carbohidratos complejos. Además se recomienda en su composición unos 15-20 g/día de fibra como mínimo, 500 mg/día de calcio en el adulto (excepto situaciones especiales como en el embarazo) e ingestas de alcohol inferiores a 30 g/día y de sal menor de 6 g/día. Según recomendaciones dietarias del National Research Council de USA los minerales y vitaminas se deben aportar de forma proporcionada, sólo se consideran necesarios suplementos en dietas con menos de 1000 kcal/día. En la

elaboración de una dieta ideal, así como en el cálculo de las necesidades calóricas de la dieta, no hay que olvidar la energía proporcionada por el alcohol, que aporta 7 kcal/g.

Las dietas equilibradas, tanto la dieta hipocalórica como las dietas cualitativas, pueden utilizarse indefinidamente por no presentar efectos secundarios y porque presentan por parte del paciente con menos abandonos en el tiempo, mientras que las dietas desequilibradas sólo podrán utilizarse temporalmente según su composición. Por lo tanto, podemos diferenciar diversos tipos de dietas según su composición o proporción de los nutrientes, y por su cantidad o valor calórico (Gonzalez S et al, 1994).

La dieta hipocalórica “clásica” o convencional es una dieta baja en calorías que aporta más de 800 kcal/día, pero menos de las que cubren las necesidades energéticas diarias. Es una dieta equilibrada, debe ser la primera medida a realizar en el tratamiento de la obesidad (Foz M y Formiguera X, 1998), y es la más segura de todas las dietas ya que es la única que garantiza un equilibrio correcto entre los diferentes macro y micronutrientes, lo que permite seguirla durante un período de tiempo indefinido. Se caracteriza porque su aporte calórico varía en función del enfermo al que vaya destinada, es individualizada según las costumbres dietéticas del individuo, debe respetar las preferencias gastronómicas del paciente y hay que tener en cuenta el gasto energético en reposo o metabolismo basal (determinar el tipo de trabajo, horario laboral, edad del enfermo, etc.) (Pi-Sunyer FX, 1992). Se consiguen disminuciones de peso, ya que implican reducciones en promedio de 500 kcal/día. Así por ejemplo, para una edad media (30-60 años) y con un trabajo de tipo sedentario, utilizaremos dietas con un aporte energético entre las 1000 y 1200 kcal/día; con trabajos que requieran más gasto energético dietas de 1200, 1500 o 1800 kcal/día, según la intensidad del trabajo; y en personas de edad avanzada o con limitaciones orgánicas dietas de 800 o 1000 kcal/día. En resumen hay que intentar reducir unas 500-1000 kcal/día, con lo que se consiguen pérdidas de peso del 5-10% o reducción del perímetro de la cintura de 1,5-9,5 cm entre los 3-12 meses de tratamiento dietético.

Las dietas para reducción de peso con diferentes proporciones de hidratos de carbono o variaciones en los contenidos de proteínas y lípidos, no presentan diferencias estadísticamente significativas en las pérdidas de peso o de masa magra durante períodos de 10 semanas (Alford BB et al, 1990). En conclusión, parece ser que la pérdida de peso mediante dietas está relacionada con la ingestión total de energía y no con la composición de los macronutrientes (Golay A et al, 1996). Un metaanálisis reciente muestra que la pérdida de peso no difiere entre las dietas ricas o pobres en carbohidratos, es decir, no depende de la proporción en la composición de nutrientes, sino que se debe a la reducción energética (Nordmann AJ et al, 2006)

y a la adherencia a la dieta sin tener en cuenta el tipo de restricción (Dansinger ML et al, 2005). Por lo tanto, la clave de la pérdida de peso es la reducción calórica en la ingesta y la adherencia a la dieta, y para ello la promoción de una dieta baja en grasas, elevada en frutas, vegetales y carbohidratos complejos, variada para facilitar su cumplimiento, reduciría el problema del sobrepeso y la obesidad, siendo una estrategia fundamental para el tratamiento y prevención del síndrome metabólico (Anderson AS, 2000).

En general, al paciente obeso se le debe recomendar comidas sanas y regulares, beber agua en lugar de refrescos azucarados, evitar los picoteos sobre todo los de alta densidad calórica, y mantener la ingesta de grasas alrededor del 30% del aporte calórico. También hay que tener en cuenta que para muchas personas la palabra dieta tiene una connotación despectiva, por lo que se ha propuesto por expertos la utilización de otros términos como menú o plan alimentario, para evitar el rechazo o una actitud negativa por parte del paciente obeso.

1.10.3.2 Actividad física

La práctica de ejercicio físico de forma aislada como tratamiento de la obesidad no parece tener un papel destacado en la pérdida de peso (Garrow JS y Summerbell CD, 1995), pero el aumento del gasto energético diario es esencial para corregir el desequilibrio de calorías ingeridas y calorías consumidas que suele existir en los pacientes obesos, por ello el ejercicio regular es importante para el control de peso a largo plazo. Al incrementar el consumo de energía se previene la obesidad, contribuye a la pérdida y al mantenimiento del peso (Ibañez J y Eseverri C, 2002).

Para la modificación del grado de actividad puede ser necesaria la colaboración de un especialista o preparador físico que marque los patrones escalonados de ejercicio físico a desarrollar por el paciente según sus características (edad, comorbilidades, forma física previa, etc.). El tipo de actividad física tiene que instaurarse en consonancia con las posibilidades de cada paciente, que deben aumentar progresivamente sus niveles de actividad durante varias semanas hasta alcanzar los objetivos planteados. Se recomienda aumentar las actividades de la vida cotidiana como acudir andando al trabajo, subir las escaleras en vez de coger el ascensor, reducir el tiempo de televisión (menos de 2 horas diarias en los niños), andar a paso ligero, etc., y aumentar las actividades de tiempo libre como la deambulación (1-2 horas diarias de paseo), montar en bicicleta, bailar, trabajos en el jardín, la natación y los ejercicios gimnásticos o de movilización dentro del agua (Epstein LH et al, 2000).

La actividad física ideal sería de intensidad moderada que debe alcanzar el 60-80% de la frecuencia cardíaca máxima (pudiéndola calcular con la fórmula: 220 menos la edad), con una frecuencia de entre 3-7 días por semana y con una duración de 30-60 minutos (NIH 1999; National Obesity forum, 2005). El American College of Sports Medicine recomienda el aumento progresivo de la actividad física de forma regular hasta alcanzar un mínimo de 150 minutos semanales de intensidad moderada, pero para llegar a perder peso a largo plazo se debería llegar a 200-300 minutos/semana, el equivalente a 300 kcal/día o aproximadamente 2000 kcal/semana de ejercicio físico de tiempo libre (Jakicic JM et al, 2001). La Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad (IASO) hace 2 recomendaciones (Saris WH et al, 2003): realizar 45-60 minutos diarios de actividad física de intensidad moderada (315-420 minutos semanales) serían suficientes para prevenir el paso de sobrepeso a obesidad, y los individuos obesos deberían realizar 60-90 minutos diarios de actividad física (420-630 minutos semanales) para el mantenimiento de la pérdida de peso.

El ejercicio físico es un componente fundamental en el tratamiento de la obesidad, no sólo por el incremento del gasto energético, sino también por sus incuestionables efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular, por favorecer la autoestima y superar procesos frecuentemente asociados a estos pacientes como la depresión o ansiedad (Cioffi J, 2002; Thompson PD et al, 2003). El ejercicio aeróbico, con o sin pérdida ponderal, se asocia con una disminución de la grasa visceral y abdominal subcutánea, con una reducción de la tasa de mortalidad y morbilidad independiente del peso, y favorece el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo (Ross R et al, 2000). Las personas que realizan gran cantidad de ejercicio de manera regular y a largo plazo son las que más éxito tienen en bajar de peso y en mantenerlo (Tate DF et al, 2007).

Para poder cuantificar la actividad física según la intensidad y el tiempo durante el que se realiza, se ha utilizado un equivalente metabólico o unidad de medida denominada MET, con el que se mide la actividad en METs por hora de ejercicio o actividad física. Este indicador del gasto energético fue descrito en un estudio del Nurses' Health Study (Hu FB et al, 1999). Un MET representa el consumo de oxígeno en ml/min en estado de reposo por kg de peso, lo que equivale al número de calorías que consume un cuerpo en la situación de reposo, y a partir de ese estado se incrementan los METs en la medida que aumenta la intensidad de la actividad física. De esta manera se clasifica la actividad física según intensidades: para una intensidad muy liviana como el lavarse o un trabajo de oficina sentado se adjudican 3 METs, para una actividad liviana como andar o cortar el césped se cuentan entre 3 y 5 METs, para las actividades pesadas como montañismo, fútbol o tenis entre 6 y 8 METs, y para las muy pesadas como el squash o esquiar hasta 9 METs. Sabiendo que el MET es la relación entre la tasa metabólica asociada con una determinada actividad y la tasa de metabolismo basal, con un aumento de 5 METs/hora en el gasto energético se consigue una reducción en el IMC de 0,18 kg/m².

El ejercicio físico comporta siempre un aumento del apetito, por lo que sería poco útil para tratar la obesidad sin el apoyo de una dieta, pero hay que tener en cuenta que la actividad física mejora la sensibilidad a la insulina, la hipertensión arterial, el perfil lipídico, la forma física y la sensación de bienestar mental, y todos estos efectos beneficiosos refuerzan la adaptación a la dieta y facilitan la modificación de hábitos.

En la tabla 1.17 se resumen los beneficios de la actividad física que se reflejan en el consenso SEEDO 2007 (Salas-Salvadó J et al, 2007):

Tabla 1.17. Beneficios de la realización de actividad física

Favorece la pérdida de peso junto a un programa de alimentación adecuado.
Ayuda a mantener el peso perdido.
Contribuye a la prevención del sobrepeso y la obesidad, tanto en niños como en adultos.
Mejora el perfil lipídico.
Mejora la sensibilidad a la insulina, el metabolismo de la glucosa y el control metabólico de los pacientes diabéticos.
Previene las enfermedades cardiovasculares.
Mantiene la integridad de la densidad ósea.
Mejora el control de la presión arterial en los pacientes hipertensos.
Tiene efectos psicológicos positivos: aumenta la autoestima, disminuye la ansiedad y la depresión.
Disminuye el riesgo de enfermedad biliar asintomática.
Disminuye el depósito de grasa abdominal.
Mejora la capacidad respiratoria.

1.10.3.3 Modificación de la conducta o terapia de comportamiento

Para enfocar la situación ante un paciente con problemas de exceso ponderal es necesario conocer el verdadero motivo que le lleva a perder peso, cuál es el ambiente que le rodea y la influencia que le ejerce (The National Heart, Lung and Blood Institute, 1998), así como identificar las características de la conducta de ingesta y las situaciones o acontecimientos que incitan a comer. La terapia de comportamiento alimentario es un conjunto de técnicas que se utilizan para ayudar a los individuos a desarrollar habilidades o destrezas que les permitan alcanzar un peso corporal más saludable, consiste en poder identificar cómo cambiar, ya que un cambio en la forma de vida y en los hábitos alimentarios podrían ser la solución para el paciente obeso (Lebow MD, 1989). Pero hay que tener en cuenta, que la terapia de comportamiento no es útil por sí sola, debe ir acompañada del tratamiento dietético o del aumento del gasto energético (Council on Scientific Affairs, 1988).

Según la teoría del comportamiento, el acto de comer es reforzado de forma inmediata por las cualidades inherentes de la comida, es decir, por los reforzadores positivos del sentido del gusto y la sensación de saciedad. Por contra, la consecuencia negativa del exceso de comida, es decir, el aumento de peso, no es inmediata. Por otra parte, la dieta y el ejercicio físico conllevan consecuencias negativas inmediatas como es la sensación de hambre o la fatiga respectivamente, mientras el objetivo de pérdida de peso es una consecuencia retardada. De ello, se extrae que los principios de la motivación, los reforzadores y el castigo, promueven el aumento de la ingesta y el descenso de la actividad física. El objetivo de la terapia de comportamiento es alterar los hábitos perjudiciales mediante un programa de cambio sistemático del estilo de vida del paciente obeso, y una vez modificados, serán mantenidos a lo largo del tiempo a través de refuerzos naturales como la satisfacción de la pérdida de peso y la mayor autoestima.

El paciente debe aprender a reconocer la conducta de comer, realizar una autoobservación y un autoregistro de su ingesta, para poder buscar estrategias alternativas que le permitan controlar cada situación. Debe aprender a comer y cómo lo debe comer, controlando los estímulos que le conducen a la sobreingesta. El cambio de conducta incluye estrategias para mejorar el cumplimiento de la dieta y la actividad física, y para ello es fundamental el mantenimiento de la motivación al cambio. Las técnicas de comportamiento alimentario disminuyen los abandonos del tratamiento dietético obteniendo importantes progresos (Wing RR y Phelan S, 2005; Hernández T et al, 2005). Existen múltiples estrategias que favorecen la efectividad del tratamiento del paciente obeso, entre éstas destacan la empatía y comprensión del paciente, la información sobre la obesidad como enfermedad

crónica y la intención del tratamiento, información sobre el proceso, objetivos y medidas a seguir, la automonitorización del paciente como elemento activo del proceso, el control de estímulos y del estrés, y el apoyo mediante refuerzos positivos (Costa M y López E, 1996; Smith D et al, 1997; Cooper Z et al, 2003).

La terapia de comportamiento se caracteriza en primer lugar por ir dirigida a la obtención de unos objetivos, a unas metas claras y sencillas cómodamente medibles. En segundo lugar, el tratamiento se orienta hacia un proceso basándose en unas técnicas que pueden aprenderse y llevarse a la práctica. Por último, la terapia conductual se caracteriza por buscar pequeños cambios fácilmente alcanzables (Garaulet-Aza M, 2006).

Existen diversas técnicas en la terapia conductual, las más utilizadas en los programas de comportamiento son (Poston WS y Foreyt JP, 2000; Garaulet M, 2004; Garaulet-Aza M, 2006):

- Control de estímulos. Ésta técnica se basa en modificar el ambiente del paciente para promover los comportamientos que ayuden a la pérdida de peso, como comer despacio, pequeñas raciones en platos pequeños, tres comidas diarias a la misma hora y en el mismo lugar, tener los alimentos más apetitosos en recipientes opacos, restringir los lugares de comida, etc.
- Automonitorización. El registro diario de la ingesta y de la actividad física es esencial para la terapia conductual, consigue que el paciente sea consciente de lo que come y de las situaciones de riesgo.
- Refuerzo positivo. En la técnica de reforzamiento se establecen incentivos no relacionados con los alimentos, como un regalo, comprar ropa nueva o cualquier recompensa tras llegar a un objetivo.
- Reestructuración cognitiva. Con esta técnica la persona obesa aprende a reconocer y modificar los pensamientos y creencias relacionadas con el peso. Revisa la actitud de autoderrota y los pensamientos del todo o nada, es una técnica útil para aquellos sujetos con baja autoestima.
- Evitar recaídas. Consiste en aprender a identificar los deslices y aplicar la técnica para evitarlos.
- Técnicas de apoyo social con familiares o amigos. Seleccionando un compañero de apoyo al que habrá que educar en cómo debe ayudarle.

- Contrato de comportamiento. En esta técnica se especifica claramente los objetivos de comportamiento, el tiempo en conseguir los objetivos o en cambiar los hábitos siempre con objetivos realistas.
- Técnicas de afrontamiento de estrés
- Control de velocidad de la ingesta
- Métodos de resolución de problemas

Desde el punto de vista de la terapia conductual se trata de cambiar hábitos del paciente y mantenerlos a lo largo del tiempo, educar al obeso en unos hábitos alimentarios correctos y una actividad física para toda su vida. Las terapias conductuales de cambios del estilo de vida pueden realizarse individualmente o en un contexto grupal, en grupos de 10 a 20 personas. Éstas últimas parecen ser más efectivas (Wadden TA y Butryn ML, 2003), deben ser llevadas a cabo por dietistas, psicólogos o por especialistas en educación física.

Respecto a las dietas utilizadas con estas terapias, destacar que deben ser superiores a 1000 kcal/día y con más de 100 gramos de carbohidratos para evitar la cetogénesis (Garaulet M et al, 1999), es importante que las restricciones no sean muy rígidas. La flexibilidad en la dieta se asocia con menos atracones y con una mayor probabilidad de éxito en el mantenimiento de la pérdida de peso (Smith CF et al, 1999; Westenhoefer J et al, 1999). Suelen recomendarse hábitos saludables como un desayuno adecuado, no saltarse las comidas, comer despacio o controlar el tamaño de las raciones. Hay que vigilar las principales causas de abandono del tratamiento dietético, los períodos vacacionales, la búsqueda de dietas rápidas o mágicas, y las causas sociales como la vida social o algunos trabajos que impliquen comidas fuera de casa (Garaulet M et al, 1999).

Las relaciones entre problemas psicoafectivos y obesidad son muy frecuentes y variadas. El éxito del tratamiento de la obesidad a largo plazo depende, en gran parte, del apoyo psicológico para poder manejar los sentimientos de desánimo. En pacientes con obesidad secundaria a una ingesta alimentaria “ansiolítica”, son imprescindibles las técnicas de modificación de la conducta alimentaria.

1.10.3.4 Tratamiento farmacológico

Los fármacos para el tratamiento de la obesidad tienen unos antecedentes muy desfavorables en cuanto a seguridad y eficacia, ya sea por el mal uso o abuso de estos fármacos, y por la falta previa de estudios a su utilización clínica. La farmacoterapia de la obesidad ha cambiado ya que muchos de los fármacos que se utilizaban en los últimos 50 años han sido retirados, y por la aparición de nuevas moléculas que pueden ser utilizadas en pautas farmacológicas a largo plazo. Los fármacos anorexígenos pueden ayudar al tratamiento en pacientes con hiperfagia, pero nunca deben utilizarse como primera y única opción terapéutica, deben emplearse como terapia de apoyo (Yanovski SZ, 2005). En 1995, según un comunicado de la Asociación Norteamericana para el estudio de la Obesidad (NAASO), la terapia farmacológica puede formar parte del programa de tratamiento de la obesidad, junto a la dieta y el ejercicio físico en los individuos con $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$.

Diversos fármacos han sido muy utilizados para esta enfermedad, pero fueron retirados del mercado por su abuso y efectos secundarios, aunque algunos se siguen usando de forma fraudulenta o sin indicación clínica adecuada. Cabe destacar las hormonas tiroideas (Koppeschaar HP et al, 1983; Greenway FL y Caruso MK, 2005), el dinitrofenol (Greenway FL y Caruso MK, 2005), las anfetaminas (Greenway FL y Caruso MK, 2005), las píldoras arco iris que contenían anfetaminas, hormona tiroidea, digital, diuréticos y laxantes (Greenway FL y Caruso MK, 2005), el fumarato de aminorex (Fishman AP, 2004), la fenfluramina y la dexfenfluramina fueron retirados por casos asociados a valvulopatía aórtica (Connolly HM et al, 1997) o la fenilpropanolamina (Kernan WN et al, 2000). Otros tienen autorización comercial en otros países como en los EEUU, es el caso de la efedra (Astrup A et al, 1992; Greenway FL y Caruso MK, 2005) o diversos derivados químicos de la anfetamina que han sido utilizados como anorexígenos: la benzfetamina, la fendimetrazina, el dietilpropión y la fentermina (Greenway FL y Caruso MK, 2005).

El tratamiento farmacológico está indicado en aquellos pacientes con un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ o $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidad asociada. Actualmente se dispone en España de dos fármacos (orlistat y sibutramina) con eficacia científica demostrada y autorizados para el uso a largo plazo en el tratamiento de la obesidad desde hace varios años y recientemente una nueva molécula (rimonabant):

- La sibutramina es una beta-fenetilamina que inhibe selectivamente la recaptación de noradrenalina, serotonina y en menor grado de dopamina. La FDA de Estados Unidos aprobó en 1997 el uso la sibutramina con una

dosis de 10 y 15 mg/día. Éste fármaco presenta un doble mecanismo de acción, un efecto serotoninérgico a nivel central produciendo saciedad, y un efecto catecolaminérgico (acción agonista del receptor beta 3) estimulando la termogénesis e impidiendo la reducción del metabolismo basal que sigue a la menor ingesta calórica (Halford JC et al, 2005). Produce una reducción de peso relacionada con la dosis con pérdidas de hasta el 15%. Consigue reducciones de peso mayores del 5% en un 86% de los pacientes y del 10% en un 54% de los individuos tratados. Además se ha observado una mejoría de la diabetes y aumento del C-HDL mayor de la esperada por la pérdida de peso (Rissanen A, 1999; Bray GA et al, 1999). Los posibles efectos secundarios derivan del efecto serotoninérgico (sequedad bucal, insomnio, estreñimiento, sudoración) y del efecto catecolaminérgico (leve aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial). Su uso está contraindicado en pacientes con cardiopatías, o con hipertensión arterial mal controlada, o aquellos con tratamiento antidepressivo con IMAO (inhibidores no selectivos e irreversibles de la monoaminoxidasa) o con ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) por su posible interacción.

- El orlistat (tetrahidrolipstatina) es un compuesto hidrogenado derivado de la lipstatina producida por un microorganismo (*Streptomyces toxytricini*), cuyo mecanismo de acción es inhibir de forma reversible la lipasa pancreática impidiendo la hidrólisis y posterior absorción de los lípidos, por lo que disminuye en un 30% la absorción de la grasa ingerida a nivel intestinal y se elimina por las heces (Guerciolini R, 1997). La FDA de Estados Unidos aprobó en 1998 el compuesto orlistat a una dosis de 120 mg tres veces al día, su empleo está aprobado en adolescentes a partir de los 12 años. Su eficacia y seguridad se observan en el estudio XENDOS de 4 años de duración (Torgerson JS et al, 2004). Con este fármaco se consiguen reducciones de peso mayores del 5% en un 70% de los pacientes y del 10% en un 42% de los individuos tras un año de tratamiento. Sus efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales como la esteatorrea e incontinencia fecal en relación con la ingesta de grasa, y una posible malaabsorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E). Su uso está contraindicado en pacientes con síndrome de mala-absorción o con colostasis.
- El rimonabant es un bloqueador del receptor cannabinoide CB-1 que produce una disminución del apetito y de la ingestión de alimentos. Mejora la sensibilidad a la insulina y la dislipemia aterogénica, ya que reduce la ingestión de sustancias dulces, aumenta la adiponectina, disminuyen los niveles de triglicéridos y aumenta el C-HDL (Bensaid M et al, 2003). En el

estudio RIO con una dosis de 20 mg/día, se consiguió una pérdida de peso de unos 8,6 kg (efecto de reducción de peso similar a la sibutramina), una reducción de 8,5 cm del perímetro de cintura y del riesgo cardiovascular (Greenway FL y Caruso MK, 2005; Despres JP et al, 2005; Pi-Sunyer FX et al, 2006). Sus efectos secundarios más destacables son náuseas, diarrea, mareo, ansiedad, depresión e insomnio.

En la práctica de hoy en día disponemos de otros fármacos con una indicación clínica distinta al tratamiento de la obesidad, pero que presentan efectos beneficiosos para apoyar al tratamiento de aquellos pacientes con exceso de peso. Entre estos compuestos destacan los antidepresivos del grupo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la fluoxetina, paroxetina y sertralina (Carrillo M y Barbany M, 1999), la metformina (antidiabético no hipoglucemiante), los laxantes aumentadores del bolo intestinal como la metilcelulosa, el plantago ovata o el salvado de trigo, los quitosanos o chitosán, o el topiramato (antiepiléptico).

Existen numerosas moléculas en estudio para el tratamiento farmacológico de la obesidad, por ejemplo destacan los estimuladores de la termogénesis (Gong DW et al, 1997); en la regulación periférica de la ingesta los análogos de péptidos gastrointestinales como reguladores de la saciedad: colecistoquinina (Poeschla B, 1992), del péptido análogo del glucagón (Gutzwiller JP et al, 1994) o la apolipoproteína A-IV (Tso P et al, 1999); en la regulación central de la ingesta: la leptina, el neuropéptido Y, la proteína agouti, el precursor de la hormona alfa-melanocito, o la pro-opiomelanocortina (Farooqi IS et al, 1999; Cone RD, 1999; Yaswen L et al, 1999); los inhibidores de la absorción intestinal de la grasa: FATP4 o fatty acid transporter (Stahl A et al, 1999), la vacuna experimental de la ghrelina (Zorrilla EP et al, 2006), la toxina botulínica en el antro gástrico (Rollnik JD et al, 2003; García-Compean D et al, 2004), o la terapia génica con la inducción de la producción de leptina tras la incorporación del gen de la leptina en el músculo (Martí A et al, 1998). Además existen numerosos suplementos o formas alternativas del tratamiento del exceso de peso como los extractos de plantas: el picolato de cromo, Ephedra sinica, Garcinia cambogia, goma guar, Plantago psyllium, yerba mate, yohimbina, etc. Respecto estos productos alternativos hay que destacar la revisión realizada por Allison DB et al (2001) donde valora más de 500 publicaciones con otros métodos de tratamiento no tradicionales como la acupuntura, hipnosis, aromaterapia, etc. En general, los autores concluyen que faltan pruebas que apoyen la utilidad de dichos métodos alternativos para el tratamiento de la obesidad.

1.10.3.5 Tratamiento quirúrgico

La cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz a largo plazo, con reducciones significativas de peso y de las comorbilidades asociadas a la obesidad (Sjostrom L et al, 2004). Según el consenso de la SEEDO 2000 y 2007 la indicación de la cirugía bariátrica dependerá de las condiciones o características del individuo (tabla 1.18) y de unos requisitos de estabilidad psicológica y compromiso del paciente. El tipo de intervención dependerá de la técnica quirúrgica más apropiada según el comportamiento alimentario del paciente o de la disponibilidad en el centro hospitalario (Alastrue A et al, 1999). El planteamiento quirúrgico se realizará en aquellos pacientes que han fracasado tras múltiples intentos con el tratamiento tradicional (dieta y ejercicio), obteniendo en los pacientes tratados quirúrgicamente pérdidas permanentes a los 2 años de aproximadamente un 20% del peso inicial, mientras que el tratamiento no quirúrgico a largo plazo, aún siendo intensivo, sólo aporta pérdidas cercanas al 5% del peso inicial (O'Brien PE et al, 2006).

Tabla 1.18. Criterios de indicación del tratamiento quirúrgico

IMC > 40 kg/m ²
IMC > 35 kg/m ² con comorbilidades
Situación de obesidad grave desde hace más de 5 años
Ausencia de antecedentes de alcoholismo y de otras drogodependencias
Ausencia de enfermedad psiquiátrica grave
Edad entre 16 y 60 años
Adecuada comprensión de las alteraciones por la intervención
Buena posibilidad de adhesión a la terapia propuesta

Existen dos grupos fundamentales de técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la obesidad, aquellas que modifican el circuito intestinal natural del bolo alimentario, reduciendo el tiempo y espacio de contacto entre el alimento y las paredes intestinales llevando a un déficit en la absorción de los nutrientes ingeridos, éstas son las técnicas malaabsortivas. Y por otra parte las técnicas restrictivas, son aquellas que buscan la reducción de la capacidad gástrica llevando a una saciedad precoz tras la ingesta. La combinación de las técnicas malaabsortivas y las restrictivas da lugar a las técnicas mixtas. Las principales técnicas quirúrgicas se resumen en la tabla 1.19 (Gargallo MA y Larrad A, 2001).

Tabla 1.19. Técnicas quirúrgicas

Malabsortivas	By-pass bilio-pancreático By-pass gástrico By-pass yeyuno-ileal
Restrictivas	Gastroplastias: <ul style="list-style-type: none"> • Técnica horizontal • Vertical anillada • Vertical en banda • Vertical reforzada • Vertical sin anilla Banda gástrica ajustable
Mixtas	Derivación bilio-pancreática de Larrad Derivación bilio-pancreática de Marceau Derivación bilio-pancreática de Scopinaro

Las técnicas quirúrgicas malabsortivas están indicadas en obesos con un IMC superior a 45 kg/m², dan lugar a una buena calidad de vida con gran pérdida ponderal (70-85% del exceso de peso). Entre las técnicas quirúrgicas restrictivas, la gastroplastia vertical anillada se encuentra en desuso por la mala calidad de vida y molestias a largo plazo. La banda gástrica ajustable tiene la ventaja de la vía laparoscópica reduciendo las complicaciones. Las técnicas restrictivas están indicadas en pacientes con un IMC 35-40 kg/m² y que puedan adaptarse a las rígidas exigencias de esta modalidad quirúrgica (consenso SEEDO 2007). El bypass gástrico es la técnica quirúrgica mixta que cuenta con la documentación científica más sólida para el tratamiento quirúrgico de la obesidad, ha demostrado mejores resultados de buena calidad de vida y en el control del peso (pérdidas del 60-75% del exceso de peso) que otras técnicas como la gastroplastia y menores complicaciones que el bypass yeyunoileal (NIH conference, 1991; Salameh JR, 2006). Tras las técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la obesidad, es necesaria la vigilancia nutricional (Salas-Salvadó J et al, 2007), sobre todo en el primer año, ya que cerca del 50% de las complicaciones metabólicas aparecen en este periodo, y con vigilancia especial en las técnicas malaabsortivas y en las mixtas. Por lo que se precisarán controles y tratamiento a base de suplementos dietéticos de hierro, ácido fólico, vitamina B12, vitamina D y calcio.

1.10.3.6 Prevención de la obesidad

La prevención de la obesidad debe comenzar desde las etapas más tempranas de la vida, ya que el niño va adquiriendo los hábitos alimentarios y del estilo de vida a medida que va creciendo, y éstos influirán notablemente en su modo de vida en la edad adulta. Además, es más fácil adquirir nuevos hábitos en la alimentación o en el estilo de vida durante la etapa infantil, que modificar las costumbres o hábitos adquiridos y arraigados durante la etapa adulta. Como demuestra el estudio EnKid, los niños que ven la televisión más de 3 horas semanales presentan mayor prevalencia de obesidad por el menor gasto energético debido al sedentarismo o por la ingesta de snacks de alta densidad energética mientras ven la televisión.

En la prevención de la obesidad, además de los niveles de prevención clásicos (prevención primaria, secundaria y terciaria), cabe señalar el abordaje práctico de los programas de prevención diferenciados en tres tipos según los planos de actuación (consenso SEEDO 2007):

- **Prevención universal.** Está constituido por el programa que va dirigido a toda la población en general.
- **Prevención selectiva.** Dirigida a los grupos de población con mayor riesgo, que incluye aquellos con sobrepeso y obesidad, las personas con aumento progresivo de peso, con distribución central de la grasa, obesos que han adelgazado, las personas con cambios cíclicos de peso, aquellos bajo ciertos tratamientos que puedan inducir obesidad, sujetos con predisposición familiar a la obesidad, sedentarios, con factores de riesgo ambientales como el nivel sociocultural bajo, antiguos fumadores, aquellos con hábitos nutricionales incorrectos, o los que esten en períodos críticos de la vida como la gestación, infancia, adolescencia o menopausia.
- **Prevención indicada.** Formado por el programa dirigido al grupo de personas de alto riesgo.

Sería deseable, como en cualquier condición patológica, el desarrollo y potenciación de la prevención primaria frente a las otras intervenciones. Conseguir desde el entorno escolar como desde la comunidad la potenciación de la práctica del ejercicio físico moderado con la habilitación de espacios adecuados para la práctica deportiva en estos dos entornos, y así llegar al objetivo de realizar una actividad física o práctica deportiva de al menos tres días a la semana. Como se ha mencionado previamente, la estrategia NAOS

(eNAOS) para la prevención de la obesidad llevada a cabo por el Ministerio de Sanidad y Consumo tiene como finalidad la inversión de la tendencia de la obesidad, cuya meta fundamental es fomentar una alimentación saludable y promover la actividad física para invertir la tendencia ascendente de la prevalencia de la obesidad, y así reducir la morbilidad y mortalidad de las enfermedades crónicas, siendo su prioridad la prevención de la obesidad en la población infantil (Moreno B y Charro AL, 2007). Los objetivos principales del plan de la estrategia NAOS del Ministerio de Sanidad y Consumo son:

- Invertir la tendencia de la prevalencia de la obesidad.
- Promover la práctica regular de la actividad física en la población.
- Fomentar la adquisición y mantenimiento de un patrón de alimentación saludable y equilibrado en función del gasto energético.
- Prevenir el desarrollo de los trastornos del comportamiento alimentario.
- Propiciar la colaboración con las empresas del sector alimentario.
- Sensibilizar a los profesionales del Sistema Nacional de Salud.
- Realizar el seguimiento de las medidas propuestas y evaluar los resultados obtenidos a través de la Estrategia.

La puesta en marcha de la eNAOS requiere la participación de amplios segmentos de la sociedad, y su acción debe llegar a diferentes ámbitos de intervención:

- **Ámbito familiar y comunitario.** Su objetivo es sensibilizar e informar a la población del impacto positivo para la salud que tienen la alimentación equilibrada y la práctica regular de actividad física. Sus acciones se realizarán mediante campañas de información a través de los medios de comunicación y de guías o manuales de alimentación para conseguir una dieta variada y fomentar la práctica de deporte y actividad física.
- **Ámbito escolar.** Como en el caso anterior, se trata de impulsar la práctica regular de actividad física y deporte en los niños, y desde el punto de vista nutricional dar nociones sobre alimentación, crear talleres de cocina, colaborar con las asociaciones de padres, crear

normas para los comedores escolares, y establecer convenios y guías de buenas prácticas respecto a la publicidad, contenido y localización de las máquinas expendedoras de alimentos en las zonas escolares.

- **Ámbito empresarial.** Sus objetivos son prevenir la obesidad y el sobrepeso promoviendo productos más saludables desde las industrias alimentarias a las empresas de hostelería y cadenas de restauración, algunas restricciones en la promoción y publicidad de productos y crear un código de buenas prácticas, cambiar la información de los etiquetados, variar la composición de algunos alimentos como disminuir las grasas saturadas y las trans, facilitar la disponibilidad de algunos productos como frutas y verduras, no incentivar el consumo de grandes porciones o raciones, conseguir el compromiso de las empresas a potenciar y difundir los mensajes de alimentación saludable y el apoyo a actividades deportivas.
- **Ámbito sanitario.** La intervención consiste en la sensibilización de los profesionales sanitarios sobre el tema de la obesidad, con el fin de promover los consejos básicos sobre alimentación y ejercicio físico, realizar campañas informativas ante grupos susceptibles (ante deshabitación tabáquica, embarazo, menopausia, grupos desfavorecidos, etc.), promover la lactancia materna, o controlar aquellos con fármacos que favorezcan el exceso de peso (glucocorticoides, antidepresivos, etc.).

2

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El aburrimiento es el camino directo hacia la obesidad.

Anónimo

2.1 Hipótesis

La hipótesis conceptual general es la siguiente:

La obesidad es una enfermedad multifactorial, resultado de la interacción entre la susceptibilidad genética (genes que controlan la ingestión de alimentos, la eficacia para almacenar energía y la adipogénesis) y de factores ambientales, entre los cuales la dieta, el ejercicio físico, el estrés, los acontecimientos vitales, así como el consumo de tabaco, de alcohol y de otras drogas, desempeñan un papel fundamental. Además, el exceso de peso actúa como un importante factor etiológico de dislipemias, hipertensión, hiperuricemia y diabetes, fenotipos que confieren un mayor riesgo en las enfermedades cardiovasculares.

Esta hipótesis general puede expresarse a su vez a través de los objetivos que se plasman en la sección que viene a continuación.

2.2 Objetivos concretos

1. Conocer la prevalencia de obesidad y sobrepeso en una amplia muestra ($n > 700$) de población general de la Comunidad Valenciana, y analizar las variables ambientales asociadas a la misma (sexo, edad, nivel de estudios, situación laboral, estado civil, número de hijos, lugar de residencia, estrés, acontecimientos vitales, consumo de tabaco, consumo de alcohol, actividad física, consumo de alimentos y hábitos específicos relacionados con los mismos).

2. Estimar la prevalencia de las variantes genéticas en distintos genes asociados con obesidad, a través de su control en tres procesos fundamentales:
 - a) Genes implicados en la regulación del control de la ingestión de alimentos (el neuropéptido Y, la leptina, el receptor de la leptina, y la ghrelina).
 - b) Genes implicados en la termogénesis (la lipoprotein lipasa, el receptor beta adrenérgico, y las termogeninas o proteínas desacoplantes mitocondriales).
 - c) Genes implicados en la adipogénesis (fundamentalmente los polimorfismos en los receptores activados por el proliferador de peroxisomas y en su coactivador, y las perilipinas).
3. Estimar el riesgo de obesidad y de sobrepeso (OR) asociado a la presencia de cada una de las variantes de susceptibilidad genética.
4. Conocer las variables del estilo de vida posiblemente asociadas a la presencia de obesidad y sobrepeso (hábitos dietéticos, actividad física, acontecimientos vitales, consumo de alcohol y tabaco, etc.).
5. Conocer las concentraciones de colesterolemia total, triglicéridos, c-LDL, c-HDL, glucemia, uricemia en la población general, y su modulación por obesidad y sobrepeso.
6. Conocer la prevalencia de las principales variantes genéticas relacionadas con el metabolismo lipídico (la apolipoproteína E, la proteína transportadora de los ésteres del colesterol, y la lipasa hepática) y su asociación con las concentraciones de lípidos, de manera general y estratificando por el grado de obesidad.
7. Analizar las variables genéticas y ambientales, detalladas en los objetivos 1 y 2, en una muestra con elevado grado de obesidad procedente de una unidad hospitalaria de endocrinología.
8. Integrar todos los resultados obtenidos a través de los objetivos anteriores para estimar la contribución genética y ambiental al índice de masa corporal y a las alteraciones del metabolismo lipídico.

3

MATERIAL Y MÉTODOS

El cuerpo, si se le trata bien, puede durar toda la vida.

Enrique Clarasó Daudí

3.1 Introducción

El estudio realizado en esta tesis es fruto de un trabajo multidisciplinar para la obtención de las conclusiones generales. Para llevar a cabo esta tesis, el doctorando ha tenido la oportunidad de participar en todas y cada una de las tareas que forman parte del protocolo de la investigación genómica. A lo largo de cinco años se realizó el reclutamiento de voluntarios en el Centro de Salud de Paiporta y en el Hospital General de Valencia, se recopiló la información y se realizaron las mediciones necesarias para realizar este estudio. Además, el doctorando se ha familiarizado con las técnicas de laboratorio incluyendo, desde la extracción de ADN, hasta el análisis de los polimorfismos estudiados mediante distintas técnicas. Por otra parte, el doctorando ha tenido que crear una base de datos para el tratamiento y análisis estadístico de datos, así como en la participación y presentación de los resultados y redacción de los manuscritos o comunicaciones a congresos que se han realizado con la información que se ha ido obteniendo durante este período de investigación.

Por todo ello, en esta sección se describen los principios, las metodologías, las técnicas y los recursos, aplicados en el trabajo de investigación de esta tesis. En primer lugar se procede a la descripción del material utilizado, los aparatos, equipos y los reactivos del laboratorio. Posteriormente, se realiza la caracterización de los sujetos participantes en el estudio. Después se describen los principios y técnicas aplicados para realizar las determinaciones bioquímicas analizadas. A continuación se describen los procesos empleados en la extracción y amplificación de ADN, así como del análisis de polimorfismos mediante la técnica de la PCR, el análisis por fluorescencia y la secuenciación. Posteriormente, se detalla el diseño del cuestionario para el estudio de las variables ambientales y antecedentes familiares y personales. Finalmente, se abordan los métodos estadísticos esenciales para el análisis de los datos obtenidos en el estudio.

3.2 Material y sujetos de estudio

3.2.1 Casas comerciales

Amersham International, Amersham, Bucks, Reino Unido.

Applied Biosystems, Foster City, CA, Estados Unidos.

Beckman Instruments Inc., Palo Alto, CA, Estados Unidos.

Becton-Dickinson Vacutainer Systems, Franklin Lakes, NJ, Estados Unidos.

BlueMarine, Serva Electrophoresis, Heidelberg, Alemania.

Bio-Rad Laboratories, Richmond, CA, Estados Unidos.

Boehringer, Mannheim, Alemania.

Clinical Chemistry System, de Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania.

Eppendorf, Hamburgo, Alemania

Gibco BRL - Life Technologies, Paisley, Escocia.

Heraeus Sepatech, Osterode, Alemania.

Hewlett Packard, Palo Alto, CA, Estados Unidos.

IZASA S.A. División Bioquímica, Barcelona, España.

Merck, Darmstadt, Alemania.

Millipore Corporation, Bedford, MA, Estados Unidos.

Mitsubishi Electric Corporation, Tokyo, Japón.

National Electronics, Estados Unidos.

New England Biolabs, Beverly, MA, Estados Unidos.

OWL Scientific Inc., Woburn, MA, Estados Unidos.

Panreac, Barcelona, España.

Perkin Elmer, Buckinghamshire, Reino Unido.

Pharmacia Biotech, Sollentuna, Suecia.

Polaroid, St. Albans, Reino Unido.

Promega Corporation, Madison, WI, Estados Unidos.

Pronadisa, Madrid, España.

Riedel-de Haën, Seelze, Alemania.

Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania.

Sigma Chemical Co., St Louis, MO, Estados Unidos.

TANITA Corporation, Tokyo, Japón.

Whatman International Ltd., Maidstone, Reino Unido.

3.2.2 Aparatos y equipos

El análisis de parámetros bioquímicos (colesterol, HDL, triglicéridos, glucosa y ácido úrico) se realizaron en un analizador automático multicanal con sistema modular tipo ILab 1800 de la casa Clinical Chemistry System.

Para el análisis genético, la amplificación de los fragmentos de ADN mediante la técnica de la PCR se realizó en un termociclador Eppendorf Mastercycler.

Las electroforesis horizontales en geles de agarosa se realizaron utilizando aparatos de la casa comercial BlueMarine, y para su visualización se manejó un sistema de transiluminador de National Electronics M900X y para la impresión de las fotografías de dichos geles un sistema fotográfico de Mitsubishi P91.

La secuenciación de fragmentos de ADN se realizó mediante un sistema ABI PRISM™ 310 de Applied Biosystems.

Las bioimpedancias se realizaron en los pacientes obesos del Hospital General Universitario de Valencia con un analizador de la composición corporal TBF-300 de la casa comercial TANITA (figura 3.1). En éste la corriente eléctrica transcurre entre las placas metálicas a través de los pies desnudos del paciente en bipedestación, se facilita el paso de la corriente aumentando el contacto a través del metal y la piel mediante la humidificación de la placa.



Figura 3.1. Bioimpedanciómetro TANITA TBF-300

El resto de aparatos (centrífugas de mesas, estufas, baños, balanzas) fueron los normales en un laboratorio.

3.2.3 Reactivos

3.2.3.1 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Para la amplificación de fragmentos de ADN se utilizaron oligonucleótidos sintetizados por Pharmacia Biotech, Taq polimersa de la casa comercial Promega, dNTP's procedentes de Boehringer Mannheim y MgCl₂ 25mM de Promega.

3.2.3.2 Digestiones y electroforesis

Las distintas enzimas de restricción utilizadas procedían de la casa comercial Promega. El marcador de pares de bases que se utilizó fue el XIII de la casa Boehringer Mannheim.

La agarosa para la realización de los geles para la electroforesis horizontal fue de Pronadisa, y el TAE (triz-acetato-EDTA) de Gibco BRL.

3.2.3.2 Análisis bioquímicos

Los distintos reactivos para la medición de colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, ácido úrico y glucosa fueron de ITC Diagnostics, distribuidos por IZASA S.A. División Bioquímica.

3.2.4 Sujetos de estudio

Se ha llevado a cabo un estudio transversal en una muestra aleatoria de pacientes que acuden al Centro de Salud de Paiporta, población situada al suroeste de la ciudad de Valencia, con una extensión de 3,57 km² y alrededor de 20000 habitantes de media durante el tiempo en que se realizó el reclutamiento de voluntarios al estudio, período comprendido entre 1999 y 2004. Se realizó en aquellos pacientes que de forma voluntaria aceptaron participar en éste, en total se logró la colaboración de 711 personas (229 hombres y 482 mujeres). A su vez, se seleccionó una muestra aleatoria de pacientes con obesidad de la misma área sanitaria (Área de Salud 8 o actualmente también Departamento de Salud 9), que acudieron a la Unidad de Endocrinología del Hospital General Universitario de Valencia, durante los años 2001 al 2003, en total colaboraron 228 pacientes (48 hombres y 180 mujeres).

De todos los participantes se recoge información sobre variables socio-demográficas (sexo, raza, edad, residencia, estructura familiar, ocupación, etc.), antropométricas (peso, talla, medida de la cintura, medida de la cadera, bioimpedancia en los pacientes hospitalarios), del estilo de vida (consumo de tabaco, consumo de alcohol, ejercicio físico, hábitos dietéticos, consumo de alimentos), clínicas (consumo de fármacos, enfermedades actuales, antecedentes de enfermedad personales y familiares, tensión arterial, así como determinaciones bioquímicas en muestras de sangre) y variables genéticas (análisis de polimorfismos en genes candidatos).

3.3 Métodos

3.3.1 Análisis bioquímico

El análisis de los datos bioquímicos analizados (glucosa, ácido úrico, colesterol total con las fracciones HDL y LDL, triglicéridos) fue determinado en el laboratorio bioquímico del Centro de Salud de Especialidades de Torrente, donde fueron validados por un médico especialista en análisis clínicos. Fueron realizados por un analizador automático multicanal con sistema modular ILab 1800 de Clinical Chemistry System, el cual efectúa mediciones colorimétricas, turbidimétricas y potenciométricas.

Las determinaciones bioquímicas analizadas fueron:

- **Colesterol total:** en suero según un método colorimétrico. Se basa en la reacción de hidrólisis de los ésteres de colesterol mediante la colesterol esterasa, posteriormente una fase de oxidación mediante la colesterol oxidasa. El peróxido formado reacciona con el fenol y la 4-aminoantipirina (4-AAP) por acción de la peroxidasa (POD) dando un cromógeno de quinoneimina (reacción de Trinder), que absorbe a 510 nm. La intensidad del color en la solución, medida a 510 nm, es proporcional a la concentración de colesterol.
- **HDL-colesterol:** determinación de colesterol ligado a la fracción de HDL en suero. Se trata de un método directo (sin precipitación ni centrifugación previa) basado en la acción de un anticuerpo anti-B-lipoproteínas presente en el reactivo R-1 que une a las fracciones LDL, VLDL y quilomicrones bloqueando la acción de las enzimas colesterol esterasa y colesterol oxidasa del reactivo R-2. Estas enzimas sólo reaccionan con la fracción HDL para dar peróxido de hidrógeno, que tras la acción de la peroxidasa, forma un complejo azulado que se cuantifica midiendo la absorbancia a 600 nm. El incremento de absorbancia es directamente proporcional a la concentración de colesterol ligado a HDL en el suero.
- **LDL-colesterol:** una vez conocido el colesterol total, el HDL y los triglicéridos, puede calcularse el LDL-colesterol utilizando la fórmula

de Friedewald WT et al (1972), válida siempre que la trigliceridemia no exceda los 300 mg/dl. Para calcularlo en mg/dl la fórmula es:

$$LDL\ colestero\ l = Colesterol\ total - \left(HDL\ colestero\ l + \frac{Triglicéridos}{5} \right)$$

Para poder calcularlo en mmol/L la cifra de triglicéridos debe dividirse entre 2,2.

- **Triglicéridos:** determinación de la concentración de triglicéridos en suero según un método colorimétrico basado en la hidrólisis enzimática mediante la lipoprotein lipasa para producir glicerol. La acción de la glicerol quinasa y la glicerol-3-fosfato oxidasa sobre el glicerol dando peróxido de hidrógeno, éste reacciona con el fenol y la 4-AAP por acción de la peroxidasa (POD) formando un cromógeno de quinoneimina (reacción de Trinder) que absorbe a 510 nm. La intensidad del color en la solución, medida a 510 nm, es proporcional a la concentración de triglicéridos.
- **Glucosa:** determinación de la concentración de glucosa en suero según un método enzimático específico. Se basa en la oxidación de la glucosa mediante la acción de la glucosa oxidasa con producción de peróxido de hidrógeno. Como indicador colorimétrico de la reacción utiliza la quinoneimina generada de la 4-aminoantipirina, peróxido de hidrógeno y fenol por acción de la peroxidasa. La aparición de quinoneimina puede monitorizarse a 510 nm como un incremento de absorbancia proporcional a la concentración de glucosa.
- **Ácido úrico:** determinación de ácido úrico en suero según un método enzimático (uricasa), basado en la oxidación de éste formando alantoina y peróxido de hidrógeno. El peróxido de H reacciona con el 2,4-diclorofenol sulfonato y la 4-aminofenazona (4-AF) en una reacción catalizada por la peroxidasa dando rojo de quinoneimina (método Trinder). La intensidad del color de la solución, medida a 520 nm, es proporcional a la concentración de ácido úrico.

3.3.2 Análisis genético

El proceso de extracción del ADN así como el análisis de los distintos polimorfismos estudiados se realizaron en el laboratorio del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de Valencia. Ambos procesos se realizaron bajo las condiciones óptimas y en salas distintas para impedir la contaminación de las muestras (figura 3.2).

3.3.2.1 Obtención de ADN

La extracción del ADN genómico de los individuos a estudiar se realizó a partir de 5-10 ml de sangre total siguiendo el método descrito por Miller et al. (Ordovás JM et al, 1987). El método consiste en la obtención de ADN a partir de leucocitos de sangre periférica. Brevemente, en un primer paso se lisan los hematíes con una solución hipotónica; a continuación se utiliza una solución detergente para romper las membranas de los leucocitos y liberar el ADN. Por último, se purifica el ADN con una mezcla fenol-cloroformo y se precipita con acetato amónico 10M y etanol 70%. El ADN obtenido se resuspende en tampón TE (Tris EDTA) y se guarda a 4°C.

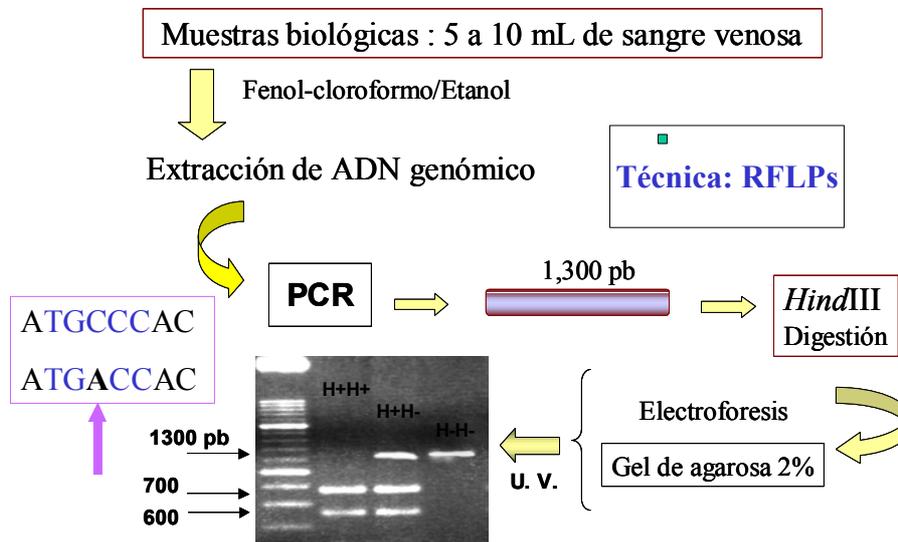


Figura 3.2. Obtención del ADN de los individuos y análisis de variaciones en epidemiología genómica

3.3.2.2 Amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La amplificación mediante PCR de los genes estudiados: ApoE, RB3-adrenérgico, CETP, Lep, LH, LPL, NPY, PPARG, PPARGC1, RLep, UCP-1 y UCP-2, se realizó utilizando los oligonucleótidos mostrados en las tablas 3.1, 3.2, 3.3 y 3.4. Todas las amplificaciones se efectuaron en un volumen de 50 μ l (para 300 y 600 ng de ADN de la muestra) y la mezcla de reacción que se utilizó fue: 1 pg de dNTP's, 25 pg de Mg₂Cl, 2pg de cada primer y 2.5 U de Taq Polimerasa (5U/ μ l) (Orita M et al, 1989; Glavac D y Dean M, 1993). Las condiciones de los ciclos de amplificación para el estudio de las diferentes variantes genéticas fueron similares:

- para el polimorfismo de la **ApoE** después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 5 minutos, se realizaron los ciclos indicados para cada variante con el siguiente protocolo: 40 segundos a 94°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento y 60 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 10 minutos (Salah D et al, 1997; Corella D et al, 2000).
- para el polimorfismo de la **CETP (Taq1B)** después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 4 minutos, se realizaron los ciclos indicados para cada variante con el siguiente protocolo: 30 segundos a 94°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento y 40 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 5 minutos (Agerholm-Larsen B et al, 2000; Noone E et al, 2000; Ordovás JM et al, 2000).
- para el polimorfismo de la **ghrelina (Arg51Gln)** después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 6 minutos, se realizaron los ciclos indicados para cada variante con el siguiente protocolo: 30 segundos a 94°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento y 30 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 5 minutos (Hinney A et al, 2002).
- para el polimorfismo de la **Lep (-2459C/A)** después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 5 minutos, se realizaron los ciclos indicados para cada variante con el siguiente protocolo: 45 segundos a 94°C, 45 segundos a la correspondiente temperatura de

anillamiento y 45 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 7 minutos (Le Stunff C et al, 2000).

- para el polimorfismo de la **LH (-514C/T)** después de una desnaturalización inicial a 95°C durante 3 minutos, se realizaron los ciclos indicados para cada variante con el siguiente protocolo: 60 segundos a 95°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento y 30 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 5 minutos (Deeb SS y Peng R, 2000).
- para el polimorfismo de la **LPL (HindIII)** después de una desnaturalización inicial a 95°C durante 5 minutos, se realizaron los ciclos indicados para cada variante con el siguiente protocolo: 60 segundos a 95°C, 120 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento y 120 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 5 minutos (Vohl MC et al, 1995; Tholstrup T et al, 2001).
- para el polimorfismo de la **LPL (S447X)** después de una desnaturalización inicial a 96°C durante 3 minutos, se realizaron los ciclos indicados para cada variante con el siguiente protocolo: 30 segundos a 95°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento y 60 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 10 minutos (Humphries SE et al, 1998; Gagne SE et al, 1999).
- para el polimorfismo del **NPY (Leu7Pro)** después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 6 minutos, se realizaron los ciclos indicados para cada variante con el siguiente protocolo: 30 segundos a 94°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento y 30 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 5 minutos (Karvonen MK et al, 1998; Portolés O et al, 2003).
- para los polimorfismos del **PPARG (Pro12Ala)** después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 5 minutos, se realizaron los ciclos indicados para cada variante con el siguiente protocolo: 45 segundos a 94°C, 45 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento y 45 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado

se utilizó una temperatura de 72°C durante 7 minutos (Mori H et al, 2001).

- para los polimorfismos del **PPARGC1 (G482S y 2962A/G)** después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 5 minutos, se realizaron los ciclos indicados para cada variante con el siguiente protocolo: 30 segundos a 94°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento y 30 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 5 minutos (Esterbauer H et al, 2002).
- para el polimorfismo del **receptor beta3-adrenérgico (Trp64Arg)** después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 5 minutos, se realizaron los ciclos indicados para cada variante con el siguiente protocolo: 30 segundos a 94°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento y 30 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 10 minutos (Clement K et al, 1996; Huey-Hereng W et al, 1999).
- para el polimorfismo del **RLep (Gln223Arg)** después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 6 minutos, se realizaron los ciclos indicados para cada variante con el siguiente protocolo: 30 segundos a 94°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento y 30 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 5 minutos (Yiannakouris N et al, 2001).
- para el polimorfismo de la **UCP-1 (A3826G)** después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 3 minutos, se realizaron los ciclos indicados para cada variante con el siguiente protocolo: 30 segundos a 94°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento y 30 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 9 minutos (Oppert JM et al, 1994; Schäffer A et al, 1999).
- para el polimorfismo de la **UCP-2 (-866G/A)** después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 6 minutos, se realizaron los ciclos indicados para cada variante con el siguiente protocolo: 30 segundos a 94°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento y 30 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 5 minutos (Esterbauer H et al, 2001).

La verificación de las amplificaciones se realizaba cargando 5 µl de la reacción en geles horizontales de agarosa 2% en 1XTEB para CETP, Lep, LH, LPL Hind III, Rlep y UCP-1, en geles al 2,5% para UCP-2, en geles al 3% para NPY y Ghrelina, y en geles al 4% para ApoE, RB3-adrenérgico, LPL S447X, PPARG y PPARGC1 G482S y +2962A/G. El ADN se visualizaba mediante tinción con bromuro de etidio y exposición a luz UV, el tamaño del fragmento obtenido se obtenía por comparación con el marcador XIII.

En las siguientes tablas (3.1, 3.2, 3.3 y 3.4) se observan los oligonucleótidos empleados en la amplificación, y posteriormente las tablas (3.5, 3.6, 3.7 y 3.8) con los ciclos de amplificación, temperatura de anillamiento y tamaño esperado de los diferentes fragmentos de ADN para los genes analizados en este trabajo agrupados según la clasificación de funcionalidad del apartado de obesidad poligénica humana (excepto el estudio del gen de las perilipinas y el de la melanocortina MC4R que se tratan en apartados posteriores) y los genes implicados en trastornos relacionados con la obesidad.

Tabla 3.1. Oligonucleótidos empleados para el estudio de los genes involucrados en la regulación del gasto energético

Oligonucleótido	Localización del gen	Secuencia	Tm (°C)
BSTNUP	8p12-p11.2	CGCCAATAACCGCCAACAC	70,5
BSTNDOWN	8p12-p11.2	CCACCAGGAGTCCCATCACC	69,1
LPLF	8p22	TTTAGGCCTGAAGTTTCCAC	60,6
LPLR	8p22	CTCCCTAGAACAGAAGATC	52,6
LPL ST1	8p22	CATCCATTTTCTTCCACAGGG	65,3
LPL ST2	8p22	TAGCCCAGAATGCTCACCAGACT	68
UCP1F	4q28-q31	CTTGGGTAGTGACAAAGTAT	53,1
UCP1R	4q28-q31	CCAAAGGGTCAGATTTCTAC	57,6
UCP2F	11q13	CACGCTGCTTCTGCCAGGAC	70,7
UCP2R	11q13	AGGCGTCAGGAGATGCAGGC	71,2

Tm: Temperatura de “melting”

Tabla 3.2. Oligonucleótidos empleados para el estudio de los genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes

Oligonucleótido	Localización del gen	Secuencia	T _m (°C)
GHR2F	3p26-p25	AGGACATGGGGGCTTAGAGT	57
GHR2R	3p26-p25	GCTGCCACAGAAGCATAAAA	55,3
LEPT1	7q31.3	TTTCCTGTAATTTTCCCGTGAG	63,7
LEPT1	7q31.3	TTTCCTGTAATTTTCCCGTGAG	63,7
NPY1	7q15.1	TTGGGGTGTGGGTGGCTC	69,7
NPY2	7q15.1	CCTAGACAGACGGGTCGTAGCA	67,4
RLEP1	1p31	TCCTCTTTAAAAGCCTATCCAGTATTT	57
RLEP2	1p31	AGCTAGCAAATATTTTGTAAAGCAAT	55,5

T_m: Temperatura de “melting”

Tabla 3.3. Oligonucleótidos empleados para el estudio de los genes implicados en la adipogénesis

Oligonucleótido	Localización del gen	Secuencia	T _m (°C)
PPARG1	3p25.2	TCTGGGAGATTCTCCTATTGGC	65,3
PPARG2	3p25.2	CTGGAAGACAACACTACAAGAG	53,9
482F	4p15.1	GAGCCGAGCTGAACAAGCAC	60,1
482R	4p15.1	GGAGACACATTGAACAATGAATAGGATTG	60,5
2962F	4p15.1	CAATAACAACAATGGTTTACATGA	52,3
2962 R	4p15.1	CGAACATTTTGAAGTTCTAGGTTTACG	60,2

T_m: Temperatura de “melting”

Tabla 3.4. Oligonucleótidos empleados para el estudio de los genes implicados en trastornos asociados con la obesidad

Oligonucleótido	Localización del gen	Secuencia	T _m (°C)
F4	19q13.2	ACAGAATTCGCCCCGGCCTGGTACAC	78,3
F6	19q13.2	TAAGCTTGGCACGGCTGTCCAAGGA	85,2
CETP1	16q21	CACTAGCCCAGAGAGAGGAGTGCC	70,3
CETP2	16q21	CTGAGCCCAGCCGCACACTAAC	72,0
LH1	15q21-q23	TCTAGGATCACCTCTCAATGGGTCA	68,7
LH2	15q21-q23	GGTGGCTTCCACGTGGCTGCCTAAG	77,1

T_m: Temperatura de “melting”

Tabla 3.5. Ciclos de amplificación, temperatura de anillamiento y tamaño esperado de los fragmentos de ADN estudiados en los genes involucrados en la regulación del gasto energético

Variante genética	Oligos	T ^a anillamiento	NºCiclos	Tamaño
A190C (Trp64Arg)	BSTNUP-BSTNDOWN	61°C	35	210 pb
(mutación silente)	LPLF-LPLR	52°C	30	1300 pb
C1595G (Ser447Stop)	LPL ST1- LPL ST2	53°C	40	137 pb
A3826G (mutación silente)	UCP1F-UCP1R	50°C	34	470 pb
-866 G/A	UCP2F-UCP2R	67°C	35	360 pb

Tabla 3.6. Ciclos de amplificación, temperatura de anillamiento y tamaño esperado de los fragmentos de ADN estudiados en los genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes

Variante genética	Oligos	T ^a anillamiento	N°Ciclos	Tamaño
G346A (Arg51Gln)	GHR2F-GHR2R	55,5°C	35	200 pb
-2459 C/A	LEP1-LEP2	50°C	30	242 pb
Leu7Pro	NPY1-NPY2	67°C	41	290 pb
Gln223Arg	RLEP1-RLEP2	55°C	40	368 pb

Tabla 3.7. Ciclos de amplificación, temperatura de anillamiento y tamaño esperado de los fragmentos de ADN estudiados en los genes implicados en la adipogénesis

Variante genética	Oligos	T ^a anillamiento	N°Ciclos	Tamaño
Pro12Ala	PPARG1-PPARG2	50°C	30	154 pb
G482S (+1564 G/A)	482F-482R	54°C	35	239 pb
2962 A/G	2962F-2962R	54°C	35	309 pb

Tabla 3.8. Ciclos de amplificación, temperatura de anillamiento y tamaño esperado de los fragmentos de ADN estudiados en los genes implicados en en trastornos asociados a la obesidad

Variante genética	Oligos	T^aanillamiento	N°Ciclos	Tamaño
E2→A472C (Arg158Cys) E4→C334A (Cys112Arg)	F4-F6	62°C	37	244 pb
277 (mutación silente)	CETP1-CETP2	60°C	29	535 pb
-514 C/T	LH1-LH2	68°C	35	285 pb

3.3.2.3 Análisis de polimorfismos de longitud en los fragmentos de restricción de los productos de PCR

Las digestiones de restricción se realizaron siguiendo las indicaciones de cada fabricante para cada enzima. Los sitios de restricción, los exones donde se localizan, la enzima que se utiliza para su detección y los fragmentos que se originan se señalan en las siguientes tablas (3.9, 3.10, 3.11, 3.12).

Tabla 3.9. Enzimas utilizadas, secuencia de corte y fragmentos obtenidos tras la digestión del producto de amplificación para el cribado de las variantes en los genes involucrados en la regulación del gasto energético

Gen / variante	Enzima	Secuencia de corte	Fragmentos
RB3 Trp64Arg	BstO1	CC↓ATGG	alelo T: 99 pb, 62 pb alelo A: 161 pb
LPL Hind III	Hind III	A↓AGCTT	alelo H+: 600 pb, 700 pb alelo H-: 1300 pb
LPL Ser447Stop	Hinf I	G↓ANTC	alelo S447: 137 pb alelo X447: 114 pb, 23 pb
UCP1 A3826G	Bcl I	T↓GATCA	alelo A: 289 pb, 181 pb alelo G: 470 pb
UCP2 -866 G/A	MluI	A↓CGCGT	alelo G: 290 pb, 70 pb alelo A: 360 pb

Tabla 3.10. Enzimas utilizadas, secuencia de corte y fragmentos obtenidos tras la digestión del producto de amplificación para el cribado de las variantes en los genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes

Gen / variante	Enzima	Secuencia de corte	Fragmentos
Ghrelin Arg51Gln	SacI/SstI	GAGCT↓C	alelo G: 105 pb, 95 pb alelo A: 200 pb
LEP -2459 C/A	HhaI	GCG↓C	alelo A: 181 pb, 61 pb alelo C: 242 pb
NPY Leu7Pro	BsiEI	CG↓CG	alelo Pro: 250 pb, 40 pb alelo Leu: 290 pb
RLEP Gln223Arg	MspI	C↓CGG	alelo A: 245 pb, 123 pb alelo G: 368 pb

Tabla 3.11. Enzimas utilizadas, secuencia de corte y fragmentos obtenidos tras la digestión del producto de amplificación para el cribado de las variantes en los genes implicados en la adipogénesis

Gen / variante	Enzima	Secuencia de corte	Fragmentos
PPAR-γ Pro12Ala	HhaI	GCG↓C	alelo Ala: 134 pb, 20 pb alelo Pro: 154 pb
PPARGC1 G482S	Msp I	C↓CGG	alelo G: 172 pb, 67 pb alelo A: 239 pb
PPARGC1 2962A/G	Mlu I	A↓CGCGT	alelo A: 281 pb, 28 pb alelo G: 309 pb

Tabla 3.12. Enzimas utilizadas, secuencia de corte y fragmentos obtenidos tras la digestión del producto de amplificación para el cribado de las variantes en los genes implicados en trastornos asociados a la obesidad

Gen / variante	Enzima	Secuencia de corte	Fragmentos
ApoE	Hha I	GCG↓C	alelo E2: 91 pb, 83 pb alelo E3: 91 pb, 48 pb alelo E4: 72 pb, 48 pb
CETP TaqIB	Taq I	T↓CGA	alelo B1: 361 pb, 174 pb alelo B2: 535 pb
LH -514 C/T	NlaIII/HspI	G↓CGTC	alelo T: 215 pb, 70 pb alelo C: 285 pb

Los productos obtenidos tras la digestión fueron sometidos a electroforesis en gel de agarosa y tinción con una solución de bromuro de etidio al 3% para su posterior visualización con luz ultravioleta.

3.3.2.4 Análisis de fluorescencia para los polimorfismos de perilipin (PLIN)

Para el análisis de polimorfismos en PLIN, no se empleó la técnica de los RFLPs sino el análisis de fluorescencia como posteriormente se detalla, éste se realizó en el laboratorio del Profesor Ordovás en la Tufts University, Boston (Estados Unidos).

Los seis SNP del gen PLIN examinados se presentan en la figura 3.3 y la tabla 3.13. Se han denominado los polimorfismos según las recomendaciones más recientes (Antonarakis SE, 1998). La secuencia de referencia ha sido la identificada como GI21431190 en GenBank. El genotipado se ha realizado mediante la técnica de *primer-extension análisis*, la cual consiste en diseñar un oligonucleótido cuyo extremo 3' hibride con el nucleótido 5' adyacente a la mutación que se desea detectar. Se realiza una reacción de extensión con 4 dideoxinucleótidos marcados con distintos fluoróforos y el resultado se analiza en un aparato de electroforesis capilar. Dependiendo del dideoxinucleótido que se haya incorporado, el pico de fluorescencia observado tendrá un color u otro y de este modo se puede discriminar el genotipo del individuo. El genotipado mediante *primer-extension analysis* se lleva a cabo mediante el kit *SNaPshot ddNTP Primer Extension kit* (Applied Biosystems).

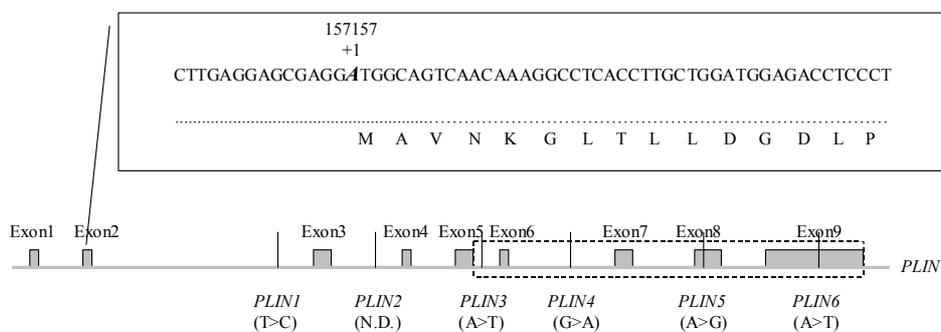


Figura 3.3. Esquema del gen PLIN y localización de polimorfismos

(de Qi L et al, 2004)

En primer lugar, se han amplificado los fragmentos de ADN mediante PCR múltiple. Los productos de la PCR han sido los fragmentos de 422 pb para el PLIN 209T>C, 391 pb para el PLIN rs1561726, 318 pb para el PLIN 10171A>T, 350 pb para el PLIN 11482G>A 190 pb para el PLIN 13041A>G, y 469 pb para el PLIN

14995A>T. La amplificación con PCR se ha realizado en un volumen de reacción de 10 µL conteniendo 0,2 mmol/L de cada uno de los dNTP, 0,2 µmol/L de cada uno de los primers, 3,0 mmol/L de MgCl₂ (clorhidrato de magnesio) y 0,8 U de polimerasa Qiagen Hotstar Taq. El proceso de la PCR ha seguido la serie: 95°C durante 10 min seguidos de 7 ciclos de 95°C durante 30 seg, 70°C durante 30 segs, y 72°C durante 1 min; a continuación, se han aplicado 41 ciclos de 95°C durante 30 seg, 65°C durante 30 seg, y 72°C durante 1 min.

Se ha incluido como cierre del protocolo una fase de extensión de 2 min a 72°C. Se han incubado los productos de la PCR durante 60 min a 37°C con 2,5 U de *Exonucleasa I* (New England Biolabs, Inc. Beverly, MA, USA) y *Fosfatasa Intestinal Calf* (New England Biolabs, Inc. Beverly, MA, USA) para remover los primers y dNTP no incorporados. A continuación se ha aplicado una incubación durante 15 min a 75°C para inactivar las enzimas. En un paso posterior, se ha llevado a cabo la *primer-extension análisis* mediante el sistema *ABI Prism SnaPshot multiplex system* (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). La reacción de extensión se ha desarrollado con un termociclador de PCR en una mezcla de reacción de 5 µL que contenía 1,5 µL del *Snapshot Ready Reaction Mastermix* (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), 1,0 µL de agua, y 1,5 µL de productos múltiples de PCR y 1,0 µL de la mezcla de sondas (1,5 µmol/L de PLIN 6209T>C, PLIN rs1561726, PLIN 10171A>T y PLIN 11482G>A, y 2,0 µmol/L de PLIN 13041A>G y PLIN 14995A>T). Estas variantes génicas relacionadas con la obesidad han sido analizadas en las dos muestras estudiadas en este trabajo.

Las condiciones de la reacción han sido las siguientes: 35 ciclos de 96°C durante 30 seg, 50°C durante 30 seg y 60°C durante 30 seg. Se han incubado los productos de reacción durante 60 min a 37°C con 3 U de *Fosfatasa Intestinal Calf* para remover los dNTP no incorporados, seguido de una incubación durante 15 min a 75°C para inactivar la enzima. El genotipado se ha realizado con los productos finales en un *ABI Prism 3100 genetic analyzer* (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) usando el software *Genotyper* versión 3.7 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Para conseguir la precisión de los datos de genotipado se han seguido prácticas de laboratorio normalizadas y de calidad. De este modo, se han aplicado controles internos y repetición de experimentos: para cualquier muestra que ha dado una señal débil se ha repetido su tratamiento. Además, el 20% de las muestras se han repetido aleatoriamente con el propósito de verificar la reproducibilidad.

Tabla 3.13. Descripción de los SNP, primers y sondas del gen PLIN

SNP	Primers y sondas
<i>PLIN</i> 6209 ¹ T>C dbSNP rs#2289487 ²	Directo: CTCTGTTCTCCAGGGACCAAGTCAGAT Inverso: CCTACACTCTGGGGATGCGGAGAT Sonda: GACTGACTGACTGACTGACTGACCCCACTGCCTAGAA
Intrón 2 Posición contig:150949 ³	
<i>PLIN</i> rs1561726 Intrón 3 dbSNP rs#1561726	Directo: GAGGGAGAAGAGAGGTGTGAGAGGGA Inverso: CATCTGGGCTCTCTGCTGCTTGAG Sonda:GACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGTGCCCC CGGAGAG
Posición contig:149309	
<i>PLIN</i> 10171 A>T dbSNP rs#2304794	Directo: TTGGCCTTGGGAGACTTCTGGG Inverso: TTGTCACACACACTGCCTGGGAAT Sonda:GACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGCA GGAGGTGGCTCA
Intrón 5 Posición contig:146987	
<i>PLIN</i> 11482 G>A dbSNP rs#894160	Directo: AAGTGTGGCCCTGCAGGAAT Inverso: GAGTGGAAGTCTGGGCCATA Sonda:ACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTT GTGGGGCTCCCTAGA
Intrón6 Posición contig: 145676	
<i>PLIN</i> 13041 A>G dbSNP rs#2304795	Directo: CTCACCGGCACGTAATGCAC Inverso: CCCTCCAGACCACCATCTCG Sonda:ACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTG ACCTTGTTGAGGAGACAGC
Exón 8 (sinónimo) Posición contig: 144116	
<i>PLIN</i> 14995 A>T dbSNP rs#1052700	Directo: AAGCAGCTGGCTCTACAAAGCA Inverso: AGCATCCTTTGGGGCTTCA Sonda:GACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGACTGACT GACTGACTGACTGCCTGCTGGGAGCCT
Exón 9 (región sin transladar) Posición contig: 142163	

1: El número de codificación es el número de bases de las variantes y el nucleótido A del codon iniciador ATG de metionina que se denota como nucleótido +1.

2: Se refiere al identificador en la base de datos de SNP de los NIH “http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?locusId=5346”.

3: La posición genómica en la secuencia de referencia de GenBank (GI21431190).

3.3.2.5 Secuenciación

Esta técnica fue desarrollada por Sanger F en 1977. También es el renombrado método enzimático opuesto al método químico de Maxam AM y Gilbert W (1977), desplazado por el primero y al que no haremos más referencia.

En el método de Sanger se lleva a cabo una PCR en la que se utilizan didesoxinucleótidos (ddNTPs), análogos estructurales de los desoxinucleótidos (dNTPs) que provocan la detención de la síntesis de ADN por parte de la ADN polimerasa. Se parte de una cadena sencilla de ADN, se emplean los primeros adecuados para la zona que hay que secuenciar. Se utiliza una mezcla de dNTPs y ddNTPs marcados con un fluorocromo diferente para cada tipo (ddATP, ddCTP, ddTTP y ddGTP) para que la interrupción de la polimerización no tenga lugar inmediatamente sino a cierta distancia del primero. Así se logra una mezcla de cadenas de ADN de longitud variable. Todas comienzan con el primero al extremo 5' y acaban en 3' con un ddNTP. Reflejan así todas las posiciones del nucleótido complementario en la secuencia del ADN inicial. Posteriormente se desarrolló un sistema automatizado por fluorescencia basado en el método Sanger (Smith LM et al, 1985; Smith LM et al, 1986). Estas técnicas permitieron el inicio del proyecto Genoma Humano al 1990 (Cantor CR, 1990; Watson JD, 1990).

Actualmente, las técnicas de secuenciación se pueden dividir en electroforéticas y no electroforéticas. Las primeras han sido las empleadas en nuestro estudio. Dentro de los sistemas de electroforesis de capilares se encuentra el ABI PRISM 3700, que es el dispositivo actualmente utilizado al Servicio de Secuenciación de la Universidad de Valencia. Está diseñado para procesar 96 muestras al mismo tiempo. Los problemas de los geles de acrilamida son solucionados mediante los sistemas de capilares (Huang XC et al, 1992). La electroforesis funciona de forma parecida a la acrilamida, pero aquí cada muestra discurre por un capilar individualizado. La mayor relación superficie-volumen del capilar permite una mayor disipación del calor, la aplicación de mayores voltajes y por lo tanto velocidades de trabajo más elevadas. Las bandas de ADN son detectadas después de su salida del capilar tras ser excitado por un LÁSER que ilumina el final del capilar (Swerdlow H et al, 1991; Swerdlow H et al, 1997).

El producto de esta técnica es la secuencia tratada y procesada informáticamente lista para ser analizada. Para la visualización de secuencias se ha empleado el programa informático CHROMAS® versión 2.31 (Technelysium Pty Ltd.). Se puede ver en la figura 3.4 como aparecen sucesivamente los picos de fluorescencia correspondientes a cada marcador que identifica cada base nucleotídica:

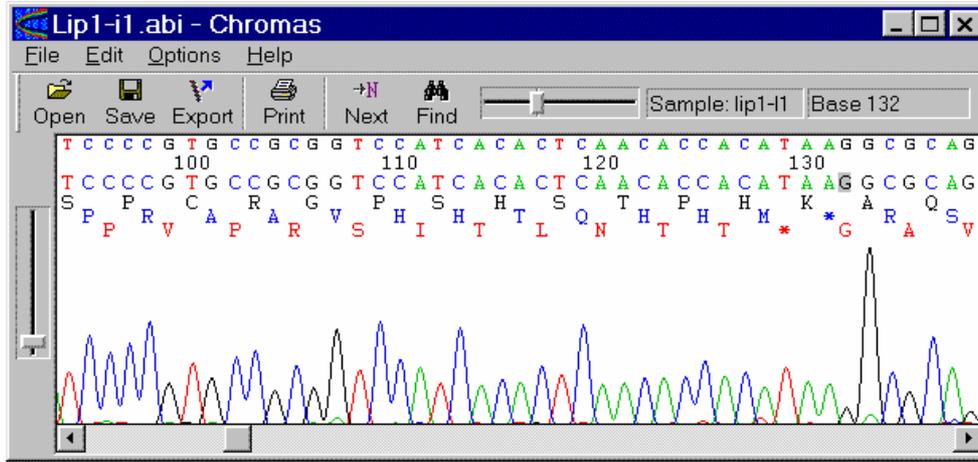


Figura 3.4. Ejemplo de la visualización de una secuenciación con el programa CHROMAS

Para el alineamiento de secuencias procedentes de la secuenciación se ha hecho servir el programa disponible online MULTIALIN® (Corpet F, 1988). A continuación se muestra en la figura 3.5 un ejemplo de alineamiento de secuencias con una base discrepante entre las diferentes muestras:

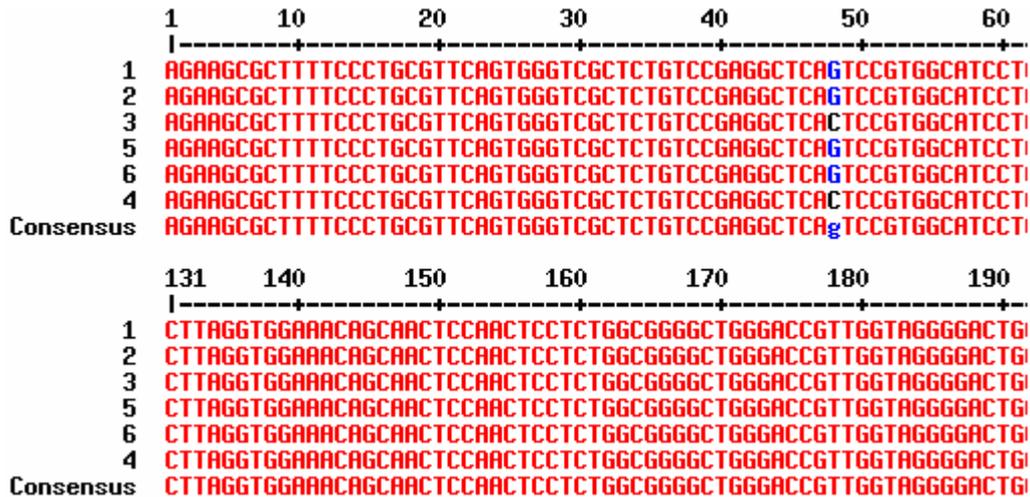


Figura 3.5. Ejemplo del alineamiento de secuencias con el programa MULTIALIN

Esta técnica ha sido la empleada en esta tesis para el estudio del exón del gen del receptor de la melanocortina (MC4R).

3.3.3 Diseño del cuestionario para el estudio de las variables ambientales

Todos los datos referentes a las variables ambientales fueron recogidos a través de un cuestionario que había sido previamente diseñado y validado en una pequeña muestra de población.

Durante la visita de seguimiento se informó al paciente (en el caso de los menores de edad al familiar que les acompañaba) del tipo de estudio que se pretendía realizar, pidiéndole su colaboración. Si el paciente había dado su consentimiento para intervenir en el estudio, se les citaba para la extracción de la muestra de sangre. Durante la visita, se tomaban las medidas antropométricas y se realizaba un cuestionario en el que se aseguraba la confidencialidad de los datos.

El cuestionario incluía preguntas acerca de:

3.3.3.1 Variables estructurales

Edad, sexo, estado civil, número de hijos, ocupación laboral del paciente y su cónyuge o pareja, nivel de estudios, origen familiar y características ambientales de los lugares de residencia y ocupacionales habituales.

El nivel de estudios se midió, con una pregunta cerrada, mediante la titulación de mayor nivel obtenida. El nivel de estrés en la vida cotidiana así como en el trabajo se presentó con 5 categorías numéricas. Las características ambientales se refirieron a la presencia de sustancias nocivas.

3.3.3.2 Actividades y hábitos

-*Actividad física* (hábito de caminar, tipo de deporte, frecuencia y tiempo dedicado semanalmente). Respecto al ejercicio físico, se ha considerado que sí lo realizaba cuando la persona encuestada practicaba algún tipo de deporte semanalmente o caminaba más de 30 minutos.

El ejercicio se clasificó según el gasto energético en: deportes de bajo consumo (gimnasia y carrera continua, 3-6 Kcal/minuto), de medio consumo

energético (ciclismo, fútbol, 10 Kcal/minuto) y de alto consumo energético (squash, natación, lucha, 10-15 Kcal/minuto) (Fox y Mathews, 1984).

Para su cuantificación se ha utilizado la unidad de medida denominada MET comentada en el apartado 1.10.3.2 Actividad física, la cual es un equivalente metabólico con el que se mide la actividad en METs por hora de ejercicio o actividad física (Hu FB et al, 1999). Se cuantifican todas las actividades físicas según la intensidad, y según ésta se establece una unidad en METs, de esta manera una hora de paseo equivale a 4 METs o jugar al fútbol son 7 METs/hora.

-Hábito tabáquico (clasificación de fumador, ex-fumador o no fumador, consumo de cigarrillos, tiempo de consumo o tiempo que dejó de fumar). Siguiendo la clasificación de la OMS, se han considerado tres categorías:

Fumador actual: Aquella persona que fuma diariamente o bien ocasionalmente en el momento de la encuesta.

No fumador: Aquella persona que no ha fumado nunca o que no ha llegado a fumar diariamente durante 6 meses o más en el pasado.

Ex-fumador: Aquella persona que no fuma actualmente pero que lo ha hecho diariamente durante 6 meses o más en el pasado.

-Ingestión de alcohol (tipo de bebida, frecuencia de consumo semanal y cantidad). Se ha calculado el consumo de alcohol en g/día de acuerdo con lo que cada individuo ha informado sobre las bebidas alcohólicas consumidas. Para el cálculo del consumo total de alcohol en gramos se ha basado en la tabla de equivalencias de graduación alcohólica (Cuevas J et al, 2000), y calculado en gramos puros de alcohol consumidos según la fórmula:

$$\text{gr de alcohol puro} = \frac{\text{Graduación} \times \text{ml} \times 0,79}{100}$$

Para la cuantificación del consumo de alcohol la OMS desarrolló en 1960 el concepto de Unidad de Bebida Estándar (UBE) con la equivalencia en España a 10 gramos de alcohol puro. Según la cantidad de gramos de alcohol o UBEs

consumidas se establecieron distintas categorías entre abstemios y distintos grados de consumo (tabla 3.14) (Boletín Epidemiológico Semanal, 1997; Cuevas J et al, 2000).

Tabla 3.14. Clasificación según el consumo de alcohol

Categorías según el Boletín Epidemiológico Semanal		
Categorías	Alcohol puro (cc) semanal	
Abstemio	0	
Bebedor ligero	>0-175	
Bebedor moderado	176-525	
Bebedor alto	526-700	
Bebedor excesivo	700	
Clasificación según el Tratado de Alcoholología (Cuevas J)		
Categorías	UBE / gr alcohol puro diarios	
	Hombres	Mujeres
Abstemio	0 / 0	0 / 0
Consumo moderado	<3 / <30	<2 / <20
Consumo de riesgo	3-7,5 / 30-75	2-6 / 20-60
Consumo alcohólico	>7,5 / >75	>6 / >60

-Consumo de café (número de tazas por día).

-Consumo de fármacos. Se recoge si en la actualidad están tomando medicación para la tensión arterial, para la hipercolesterolemia, para la hiperglucemia y anticonceptivos orales o tratamiento hormonal en las mujeres.

3.3.3.3 Encuestas dietéticas

Para valorar la dieta de los sujetos participantes en este estudio se elaborará una encuesta dietética que recoge la frecuencia de consumo de alimentos a la semana:

- **Frecuencia de alimentos.** Se realizó una lista de alimentos consumidos habitualmente por la población de nuestra área. En una prueba piloto, se realizó el cuestionario a un grupo de individuos de diferentes niveles de estudios y profesiones, en el que se incluía una pregunta acerca de si había algún alimento consumido normalmente y que no se encontrara en el cuestionario, concluyendo, finalmente que no había quedado ningún alimento fuera del cuestionario. Constituida la lista de alimentos, en ella el encuestado debía especificar solamente la frecuencia, predeterminada, de consumo de cada alimento y la preparación culinaria más frecuente.
- **Estimación de nutrientes.** A través de las frecuencias de ingesta se han asociado con los datos de composición de nutrientes para obtener las estimaciones de las ingestas diarias. La información sobre la ingesta de grasa se ha obtenido en valores absolutos (g/día) y se ha modelado el efecto de la grasa como densidad de nutriente, es decir, la proporción de la energía proveniente de la grasa ingerida con respecto del aporte total de energía en forma de porcentaje de esta última. Se han calculado para cada individuo la grasa total, los ácidos grasos saturados (SAFA), ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). Estas variables se han analizado como magnitudes continuas y categóricas. Como variables categóricas, se han clasificado los sujetos en dos grupos según el valor medio de la población. Además, se han definido tres categorías de ingesta de PUFA: baja (<4% energía/día); intermedia (4-8% energía/día); y alta ($\geq 8\%$ energía/día). Estas categorías se han basado en la distribución de frecuencia de las variables de PUFA (correspondientes a los deciles más extremos), considerando el rango del consumo de PUFA en la población.

3.3.3.4 Antecedentes clínicos personales

Antecedentes clínicos personales con un apartado referente a la presentación de la obesidad durante la infancia, si padece o padeció alguna afección importante, en el caso de las mujeres la edad de la menarquia y la menopausia si procede.

3.3.3.5 Antecedentes clínicos familiares

En una tabla se recogen las condiciones patológicas que se han presentado en familiares (hermanos, padres, tíos, abuelos e hijos). Las enfermedades que se incluían fueron: Enfermedades del corazón, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes y obesidad.

3.3.3.6 Otros datos sobre hábitos alimentarios

Preguntas a cerca de algunos hábitos relacionados con su alimentación habitual como:

- el tipo de aceite que utilizan para cocinar o para las ensaladas
- si quitan la grasa de la carne cuando se la van a comer
- si prefieren los alimentos a la plancha o fritos
- si hacen dieta y de qué tipo se trata
- si ha variado y en qué su alimentación a lo largo de su vida
- si creen que su alimentación es saludable
- si suelen picotear y con qué frecuencia
- si respetan todas las comidas (desayuno, almuerzo, comida, merienda y cena) y cuál de ellas es la más importante.

3.3.4 Métodos estadísticos

Se creó una base de datos con el paquete estadístico SPSS, versión 14.0 para Windows, donde se recogieron todas las variables incluidas en el cuestionario, así como las variables analíticas obtenidas. Antes de proceder al análisis estadístico, se efectuó una depuración de los datos, con el fin de corregir errores de transcripción. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS mencionado.

En primer lugar, se calcularon los estadísticos descriptivos para conocer, describir y resumir la muestra. Posteriormente, se recurrió a la estadística inferencial para llevar a cabo el contraste de hipótesis, y finalmente, se completó con el *modelado estadístico*.

Independientemente de las singularidades de cada gen analizado y de las variables de control incluidas en cada uno de los análisis, entre los estadísticos descriptivos, se calcularon las medidas de tendencia central (media y mediana), medidas de dispersión (desviación típica, rango y coeficiente de variación), y medidas de forma (asimetría y apuntamiento) para variables cuantitativas, así como las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

Los datos obtenidos en cada uno de los estudios de los genes seleccionados se analizaron de acuerdo con las hipótesis correspondientes elaboradas para cada uno de ellos. Las frecuencias alélicas para cada variante, proporciones relativas de los diferentes alelos de un gen, fueron obtenidas mediante contaje. Se calculó el intervalo de confianza al 95% para cada frecuencia.

La normalidad de las variables se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y gráficas de distribución de frecuencias. Cuando la variable original no mostró una distribución normal, se aplicaron transformaciones matemáticas (logaritmo, raíz cuadrada, potenciación al cuadrado, etc.) para conseguir la normalidad.

Para la estimación de diferencias de las medias entre dos grupos independientes se utilizó el test de la t de Student previa determinación de la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene. Cuando el número de casos fue bajo, se aplicó el test no paramétrico de Wilcoxon para la comparación de las medias de dos grupos independientes. En la comparación de medias de más de dos grupos, se utilizó el análisis de la varianza paramétrico, salvo cuando el número de casos en cada grupo, hacía imprescindible recurrir al test no paramétrico.

La comparación de las distribuciones de las frecuencias se realizó con el test del Chi cuadrado de Pearson. Cuando las frecuencias esperadas fueron inferiores a cinco, se utilizó el test de Fischer o el de Montecarlo en tablas $n \times n$, siendo $n > 2$. El test del Chi-cuadrado también se aplicó para investigar si las frecuencias de los genotipos estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg (ver apartado 3.3.4.3).

Para comprobar la hipótesis nula de no asociación entre los genotipos de los genes estudiados y los niveles de lípidos en sangre, glucemia e IMC, controlando por una o más variables confusoras se utilizó el análisis de regresión múltiple con variables “dummy” para términos categóricos y de interacción.

El grado de asociación entre dos variables continuas se estimó mediante técnicas de regresión lineal simple y múltiple incluyendo el control de potenciales variables de confusión. La interacción entre dos variables se estimó mediante el cálculo de la significación estadística del término de interacción en un modelo jerárquico. Mediante regresión logística simple o múltiple se estimaron los riesgos (*Odds Ratio*) asociados a cada una de las variables estudiadas. En todos los modelos ajustados se verificó siempre que se cumplían los requisitos previos aplicando los test de control correspondientes. Además, este modelado estadístico estuvo siempre presidido por el principio de parsimonia.

3.3.4.1 Regresión lineal múltiple

La regresión múltiple se utiliza habitualmente para la predicción de una variable dependiente, por medio de la capacidad predictiva de otras variables independientes a través de una ecuación que se denomina *ecuación de regresión lineal múltiple*. El primer paso consiste en elegir qué variables serán explicativas de la variable dependiente considerada. Para poder utilizar este modelo es necesario que las variables consideradas cumplan una serie de requisitos, como los siguientes (Kleinbaum DG et al, 1997):

- La interdependencia entre las variables debe responder al modelo lineal. Para comprobar que se satisface esta condición se construyen previamente los correspondientes diagramas de dispersión. Si en algún caso se comprueba que los datos siguen un diagrama curvilíneo, se opta por practicar la transformación logarítmica de los mismos en aras de mejorar su linealidad.
- Los efectos de las variables deben poder sumarse entre sí para poder así predecir la variable dependiente.

- Todas las variables que componen la ecuación de regresión deben estar medidas como mínimo a nivel de intervalo.
- Ausencia de correlación entre variables independientes, ya que cuando alguna o todas las variables independientes se encuentran altamente interrelacionadas (multicolinealidad) se resta fiabilidad a los resultados obtenidos.
- El método usado para resolver la ecuación de regresión es el método de mínimos cuadrados.

El modelo de regresión múltiple puede expresarse matemáticamente como:

$$Y_i = B_0 + B_1 X_{1i} + B_2 X_{2i} + \dots + B_k X_{ki} + e_{ii}$$

La notación X_{ki} indica el valor de la k -ésima variable independiente para el caso i . Los términos B_k son parámetros desconocidos y los términos e_{ii} son variables aleatorias, con media cero y varianza constante. Para construir intervalos de confianza para los coeficientes de regresión y probar hipótesis acerca de ellos, se supone que los e_{ii} tienen distribución normal de la variable dependiente para cada combinación lineal de los valores de las variables independientes.

Cuando el modelo consta de una variable dependiente y de dos variables independientes, puede ajustarse un plano en el espacio tridimensional a los puntos de los datos. Cuando el modelo contiene más de dos variables independientes se describe geométricamente como un hiperplano. Los coeficientes representados como B se denominan "coeficientes de regresión parcial" ya que el coeficiente para una variable particular es ajustado por las otras variables independientes en el modelo (Rothman K, 1986).

En una ecuación de regresión múltiple muchas veces se quiere conocer la importancia relativa de cada variable independiente. Para responder a esta pregunta es erróneo comparar la magnitud de los coeficientes de regresión parcial de las variables seleccionadas, ya que dicha magnitud depende de las unidades en que hayan sido medidas. Sólo si las variables independientes han sido expresadas en las mismas unidades, sus coeficientes de regresión parcial son directamente comparables. Un modo de hacer los coeficientes de regresión comparables es calcular los coeficientes β (BETA). Dichos coeficientes se obtienen directamente de los de regresión parcial sometiéndolos a estandarización, de modo que:

$$\beta = B_k (S_k + S_y)$$

donde S_k es la desviación estándar de la k-ésima variable independiente. Aunque este procedimiento es el más empleado para comparar magnitudes de variables, en un sentido estricto, estos coeficientes no sirven para todas las ocasiones, ya que también se ven afectados por las correlaciones de las variables independientes (Wayne SD, 1990).

Otra forma de determinar la importancia relativa de las variables independientes es considerar el incremento en el valor R^2 cuando se introduce una nueva variable en una ecuación que ya contenía otras variables independientes. Este incremento Δ responde a la siguiente fórmula siguiente:

$$R^2_{\Delta} = R^2 - R^2_{(i)}$$

donde $R^2_{(i)}$ es el cuadrado del coeficiente de relación múltiple cuando todas las variables independientes excepto la i-ésima están presentes en la ecuación. Un elevado incremento en R^2 indica que la variable en estudio proporciona una gran información acerca de la variable dependiente, que no es suministrada por las demás variables independientes incluidas en la ecuación (Kleinbaum DG et al, 1997).

3.3.4.2 Regresión logística

Mediante la regresión logística se calculan los coeficientes de un modelo probabilístico, constituido por un conjunto de variables independientes que mejor pronostica el valor de una variable dependiente dicotómica. Las variables independientes pueden ser continuas o categóricas. En las covariables categóricas con más de dos categorías se ha utiliza la primera categoría como referencia y el método de contraste simple (cada categoría de las variables de predicción, se compara con la categoría de referencia).

En la regresión logística, la estimación de los coeficientes alfa y beta del modelo se realiza mediante la *función de máxima verosimilitud* (en inglés *likelihood*), es decir, la estimación que hace que los datos observados sean los más verosímiles (probables). Para obtener el alfa y el beta que maximizan la función logística, se calcula la primera derivada de la *log-verosimilitud* y se iguala a cero. La ecuación no se puede resolver fácilmente por lo que hay que recurrir a métodos iterativos de resolución de ecuaciones como el de Newton-Raphson. Evaluando el log-verosimilitud en los valores estimados de alfa y de beta, se obtiene un valor que se utiliza para contrastar el ajuste del modelo. Para obtener el error estándar de las estimaciones se calcula la inversa de la matriz del negativo de las segundas

derivadas evaluadas en los alfas y beta estimados, obteniendo la matriz de varianzas-covarianzas de las estimaciones que permite calcular los intervalos de confianza (**IC**). Una vez estimado B, se puede calcular la **OR** (*odds ratio*), que indica la probabilidad de que los sujetos con el problema de salud estudiado estén expuestos al factor analizado, comparada con la probabilidad de que lo estén las personas sin el problema de salud. Esto se muestra a continuación:

$$OR = e^B \quad IC \text{ al } 95\% (B) = B \pm 1,96 * \text{error estándar}$$

Clásicamente, el cálculo de las **OR** se ha reservado para los estudios de casos y controles, siendo la razón de prevalencia la medida de asociación típica de los estudios transversales. Sin embargo, en la actualidad está ampliamente aceptado el cálculo de las **OR** en los estudios de prevalencia, indicando que son **OR** de prevalencia.

Una vez obtenida la estimación de los coeficientes de la ecuación, el siguiente paso es contrastar la bondad de ajuste del modelo, es decir, si existe una asociación estadísticamente significativa. Aunque existen varias alternativas, se ha utilizado el test de Wald. El test de Wald contrasta la hipótesis nula de si el coeficiente de la ecuación es igual a cero. Está basado en el cálculo del coeficiente estandarizado tras dividir beta por su error estándar. El valor obtenido, en el caso de muestras grandes, se puede comparar con la raíz cuadrada de una Chi-cuadrado con un grado de libertad.

Otra forma de evaluar si aporta información la variable incluida en el modelo en la predicción del estado de salud, consiste en construir un test basado en la verosimilitud. Para ello se calcula la lejanía o discrepancia que hay entre el modelo ajustado con la variable de exposición, y el modelo saturado, donde cada individuo es una variable de exposición. Para calcular la lejanía (*deviance*) se realiza el siguiente test:

$$D = -2 \ln \left(\frac{\text{verosimilitud modelo ajustado}}{\text{verosimilitud modelo saturado}} \right)$$

Se calcula el negativo de dos veces el logaritmo del cociente de verosimilitud para garantizar la distribución Chi-cuadrado del test de contraste **D**. Si **D** es significativo, indica que el modelo ajustado se aleja del saturado y hace falta más información para explicar la variación. Si **D** no es significativo indica que no son necesarias más variables en el modelo. Para disminuir la lejanía se utilizan modelos multivariantes.

3.3.4.3 Ley de Hardy-Weinberg

Un muestreo de individuos de una población proporciona números absolutos de genotipos, que pueden convertirse en frecuencias relativas al dividirlos entre el número total de observaciones. Por otra parte, basándonos en las frecuencias genotípicas observadas, pueden determinarse las frecuencias génicas o también llamadas alélicas, teniendo en cuenta que cada genotipo autosómico, tiene dos alelos. Por ejemplo, si en una población tenemos los genotipos A/A, A/B y B/B, las frecuencias alélicas observadas serán:

$$p = \frac{2 \text{ A/A} + \text{ A/B}}{2n} \qquad q = \frac{2 \text{ B/B} + \text{ A/B}}{2n}$$

siendo p y q las frecuencias alélicas para los alelos A y B respectivamente y n el número total de individuos.

La frecuencia de las tres combinaciones alélicas (A/A, A/B, B/B) será:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Una consecuencia importante de las relaciones entre genotipo y frecuencias alélicas es que las proporciones de los genotipos no cambian de generación en generación. El hecho de que los genotipos se distribuyan en proporción a las frecuencias de alelos individuales en una población y permanezcan constantes de generación en generación constituye el principio básico de la piedra angular de la genética poblacional, la ley de Hardy-Weinberg.

Se dice que una población que muestra las características básicas de la ley de Hardy-Weinberg se halla en *equilibrio de Hardy-Weinberg*. La prueba estadística que se emplea para la comparación de las frecuencias observada y esperada de los genotipos diferentes es el test de ji cuadrado (χ^2). Para el ejemplo anterior, con dos alelos tendríamos:

Observadas	MM	MN	NN
Esperadas	p^2N	$2pqN$	q^2N

El test χ^2 da lo siguiente:

$$\chi^2 = \frac{\sum (\text{Obs} - \text{Esp})^2}{\text{Esp}}$$

Según los grados de libertad, y el error α establecido fijaremos un valor crítico de χ^2 . Cuando el valor de χ^2 obtenido sea mayor que el crítico, habrá diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias observadas y las esperadas, y la población estará en desequilibrio.

La ley de Hardy-Weinberg supone las siguientes condiciones:

- 1.- La población es lo suficientemente grande como para que los errores de muestreo y efectos aleatorios sean despreciables.
- 2.- El apareamiento de la población se da al azar.
- 3.- No hay selección a favor o en contra de un fenotipo particular.
- 4.- No hay otros factores como mutación, migración y deriva genética al azar.

Si en una determinada población no resultan verdaderas una o más de estas hipótesis, los resultados de la aplicación del test de equilibrio de Hardy-Weinberg pueden no ser válidos.

La ley de Hardy-Weinberg es uno de los conceptos fundamentales en genética de poblaciones y tiene tres propiedades importantes:

- 1.- Las frecuencias alélicas predicen las frecuencias genotípicas.
- 2.- En equilibrio, las frecuencias alélicas y genotípicas no cambian de generación en generación.
- 3.- El equilibrio se alcanza con sólo una generación de apareamiento al azar.

Para el cálculo del equilibrio de Hardy-Weinberg se ha utilizado en primer lugar el programa *LINKUTYL* (Rockefeller linkage, 2004) y en los estudios posteriores el programa Arlequín (Arlequín, 2004).

3.3.4.4 Heterocigosidad y frecuencia del sitio de corte de loci polimórficos.

La heterocigosidad o probabilidad de que un individuo de la población sea heterocigoto para un marcador es,

$$H = 2p \times (1-p)$$

siendo p , la frecuencia alélica.

La frecuencia del sitio de corte se calculó como $p=r/n$, siendo n el número de cromosomas examinados de los cuales r presentan sitio de corte para la enzima de restricción utilizada para la detección de cada variante genética. El error estándar se calculó como $(p(1-p)/n)^{1/2}$.

Otra manera de expresar la frecuencia del sitio de corte de un loci polimórfico es mediante los intervalos de confianza al 95%. Para ello se utilizó el programa binom de LINKUTYL (<http://linkage.rockefeller.edu/ott/linkutil.htm>).

3.3.4.5 Desequilibrio de ligamiento entre loci polimórficos.

Cuando se estudian diferentes variantes genéticas, un factor a tener en cuenta es el grado de asociación que existe entre ellos, denominado desequilibrio de ligamiento. Cuando dos variantes genéticas se hallan en desequilibrio de ligamiento, la asociación que existe entre ellos es mayor que la debida al azar, es decir existe una asociación preferente entre determinadas variantes genéticas.

Valor D y D' : Para el cálculo de este parámetro de desequilibrio, se utilizó el programa 2BY2 de LINKUTYL, en el cual se realiza un test exacto de Fischer con tablas 2x2. Además de los valores de p , para una cola y dos colas, el programa calcula el parámetro D , como valor absoluto y como porcentaje de su máximo ($D'=D/D_{max}$). Si el valor de D es negativo, el valor de D' se expresa como porcentaje de su mínimo.

Las ciencias tienen las raíces amargas, pero muy dulces los frutos.

Aristóteles

4.1 Introducción

Los resultados presentados en esta tesis son fruto de un trabajo multidisciplinar que implica una labor en equipo para la obtención de las conclusiones generales. A lo largo de varios años de investigación recopilando la información necesaria para llevar a cabo los trabajos conducentes a esta tesis, el doctorando ha tenido la oportunidad de participar en todas y cada una de las tareas que forman parte del protocolo de la investigación genómica cardiovascular. Así, el doctorando se ha familiarizado con las técnicas de laboratorio incluyendo, desde la extracción de ADN hasta el análisis de polimorfismos por distintas técnicas, en la elaboración de bases de datos genómicas, tratamiento y análisis estadístico de datos, y participación en la presentación de los resultados y redacción de los manuscritos o comunicaciones a congresos.

A continuación se presentan los resultados obtenidos del estudio de las dos poblaciones analizadas relacionadas según el sexo. Al inicio se reflejan las características generales de la muestra estudiada, las medidas antropométricas y bioquímicas estudiadas, los antecedentes clínicos personales y familiares, así como el consumo de fármacos y de tóxicos como tabaco y alcohol. Posteriormente se analizan los hábitos del estilo de vida (dietéticos y actividad física), y el resultado del análisis del consumo de alimentos. Finalmente se muestran los resultados de los genes estudiados, la prevalencia, su asociación con fenotipos relacionados, y el análisis de interacciones gen-gen y gen-ambiente.

4.2 Población de Atención Primaria

4.2.1 Características generales de la muestra estudiada

En esta sección se muestran las características generales de la población general originaria del centro de salud de Atención Primaria. En la muestra desarrollamos las características de la edad, sexo, origen geográfico, nivel de estudios, el estado civil, la situación laboral del individuo y de su pareja, el número de hijos, el nivel de estrés laboral y de la vida cotidiana, y en las mujeres la edad de aparición de la menarquia y la menopausia.

4.2.1.1 Características sociodemográficas

- **Sexo y edad**

La muestra estudiada consta de un total de 711 participantes voluntarios del centro de salud de Atención Primaria, de ellos 229 son hombres y 482 son mujeres con edades comprendidas entre los 16 y 88 años.

La media de edad global de 46,2 años (DT 16,9), 46,3 años (DT 17,6) para el grupo masculino y 46,1 años (DT 16,6) en el grupo femenino.

- **Origen geográfico**

La mayoría de la población pertenece originariamente de la Comunidad Valenciana, en segundo lugar destaca la Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha y como tercera población en importancia la originaria de Andalucía. En la figura 4.1 se muestra el origen según la comunidad autónoma de nacimiento.

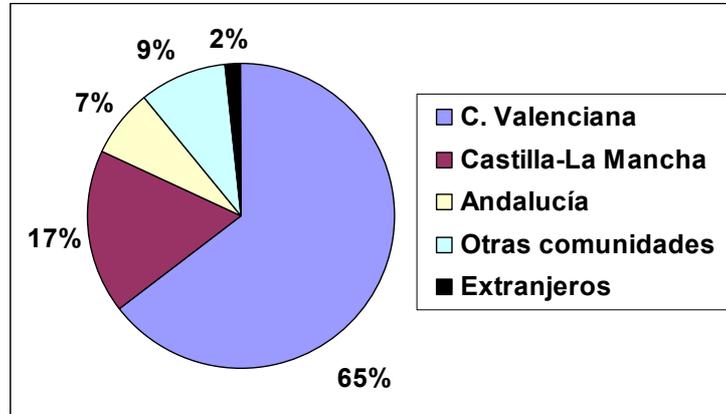


Figura 4.1. Origen geográfico según la comunidad autónoma de nacimiento en la población de Atención Primaria

- **Nivel de estudios**

Respecto al nivel de estudios el 65,1 % realizó estudios primarios (62,0% de los hombres y 66,4% de las mujeres), un 18,5% bachiller (21,2% de los hombres y 17,3% de las mujeres), un 7,0% había terminado alguna diplomatura o ingeniería técnica (7,3% de los hombres y 6,9% de las mujeres), así como un 5,3% de la muestra con una licenciatura (7,3% de los hombres y 4,4% de las mujeres). Finalmente el 4,2% no sabe leer ni escribir (2,2% de los hombres y 5,0% de las mujeres). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexo ($p=0,349$).

- **Ocupación profesional**

En cuanto al puesto de trabajo de los participantes del estudio destaca el grupo de amas de casa con el 38,9% de la población (55,9% de las mujeres), el 11,1% de jubilados, un 4,2% de estudiantes y un 5,0% de personas sin ocupación laboral en la actualidad, el 40,8% restante entre múltiples profesiones, hasta 81 distintas como administrativos, limpiadoras, comerciantes, profesionales de la construcción, etc. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexo ($p<0,001$) en profesiones comúnmente sexualizadas como limpiadoras, amas de casa, secretaria, etc., además cabe destacar la diferencias en el grupo de personas sin trabajo o desempleo donde se observó el 2,1% de los hombres y el 6,3% de las mujeres.

- **Estado civil**

La situación civil de la población presenta un 69,9% de casados/as, un 19,7% de solteros/as, un 8,0% de viudos/as y un 2,3% de divorciados/as. No hubo diferencias estadísticamente significativas por sexo ($p=0,191$). En la figura 4.2 se representa la situación civil por sexo.

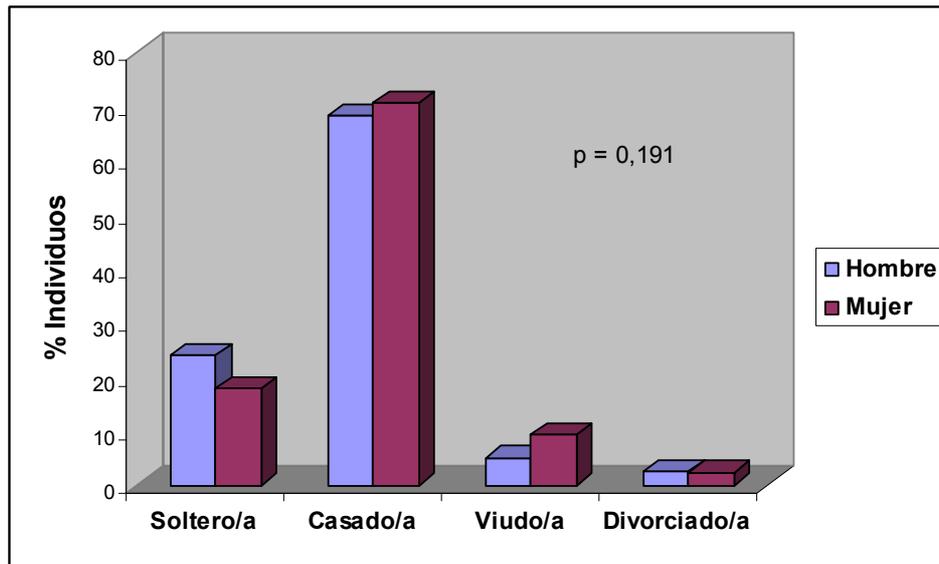


Figura 4.2. Situación civil según sexo en la población de Atención Primaria

4.2.1.2. Otras características de la muestra

- **Número de hijos**

En la muestra, la media de número de hijos es de 1,77 por persona (DT 1,54), con un mínimo de ningún hijo y un máximo de 10 hijos, aunque esto sólo se halló en un individuo.

La mayor parte de la población estudiada (32,9%) tiene dos hijos, un 27,9% de la muestra no tiene ningún hijo, un 14,3% con tres hijos, mientras que con un hijo encontramos el 13,2%. El 11,8% restante de la muestra tiene cuatro o más hijos.

- **Situación laboral de la pareja**

El 23,6% de los encuestados no tiene pareja. De los que tienen pareja, el 5,7% de éstas no tenían trabajo, el grupo más numeroso fue el de amas de casa con el 17,6% de las parejas, el resto se repartía entre 102 profesiones distintas.

- **Nivel de estrés laboral y en la vida cotidiana**

Medido con una escala del 1 al 5, la media del estrés que produce el trabajo fue de 3,0 (DT 1,2), en el grupo de los hombres fue de una media de 3,1 (DT 1,2) y en las mujeres con 3,0 (DT 1,2), ($p=0,459$). Sin embargo, el estrés que produce la vida fue de 2,9 (DT 1,2), en los hombres fue de una media de 2,5 (DT 1,1) y en las mujeres de 3,0 (DT 1,2), ($p<0,001$).

- **Menarquia y menopausia**

La edad media de aparición de la menarquia en el grupo de mujeres de la muestra es de 12,7 años (1,7), con un mínimo de 9 años de edad y un máximo de 18 años.

El 46,3% de las mujeres participantes en el estudio se encuentran en el período hormonal de la menopausia. La edad media de aparición de la menopausia en las mujeres de la muestra, diferenciando la menopausia fisiológica de la histerectomía o anexectomía (5,4% de las mujeres de la muestra), es de 48,2 años (DT 5,5), con un mínimo de 23 años y un máximo de 58 años.

4.2.2 Medidas antropométricas y bioquímicas

En la tabla 4.1 se reflejan los valores medios de los parámetros antropométricos y bioquímicos para el total de la población y según sexo.

Tabla 4.1. Valores medios de los parámetros antropométricos y bioquímicos en la población de Atención Primaria

Variable	Global (n = 711)	Hombres (n = 229)	Mujeres (n = 482)	p
	media (DT)	media (DT)	media (DT)	
Edad (años)	46,2 (16,9)	46,3 (17,6)	46,1 (16,6)	0,896
Peso (kg)	71,1 (13,6)	78,5 (12,6)	67,7 (12,8)	<0,001
Talla (m)	1,61 (0,10)	1,71 (0,08)	1,57 (0,07)	<0,001
IMC (kg/m ²)	27,3 (4,9)	26,9 (4,0)	27,5 (5,3)	0,188
Cintura (cm)	90,1 (13,9)	95,1 (10,9)	87,8 (14,5)	<0,001
Cadera (cm)	99,9 (10,9)	99,2 (8,0)	100,3 (11,9)	0,295
Índice cintura/cadera	0,89 (0,09)	0,96 (0,08)	0,87 (0,08)	<0,001
TAS (mmHg)	126,9 (20,6)	130,2 (18,6)	125,4 (21,3)	0,009
TAD (mmHg)	77,7 (11,3)	79,5 (10,5)	76,9 (11,5)	0,009
Colesterol total (mg/dL)	209,7 (40,6)	209,3 (41,8)	209,8 (40,6)	0,886
c-HDL (mg/dL)	49,7 (11,3)	44,5 (8,9)	52,3 (11,4)	<0,001
c-LDL (mg/dL)	138,0 (35,0)	137,6 (33,9)	138,3 (35,7)	0,844
Triglicéridos (mg/dL)	127,4 (80,0)	151,1 (93,1)	116,6 (70,9)	<0,001
Glucemia (mg/dL)	104,4 (26,8)	109,3 (32,4)	102,2 (23,6)	0,002
Ácido úrico (mg/dL)	4,2 (1,4)	5,2 (1,3)	3,7 (1,1)	<0,001

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.2.3 Antecedentes clínicos personales

En la tabla 4.2 se refleja una serie de antecedentes clínicos personales de distintas enfermedades padecidas en la población de Atención Primaria, resultado del conjunto de los antecedentes clínicos actuales y de los antecedentes clínicos pasados o resueltos.

Tabla 4.2. Antecedentes clínicos en la población de Atención Primaria

Afección	Global (n = 711) %	Hombres (n = 229) %	Mujeres (n = 482) %	p
Hipertensión arterial	22,3	19,9	23,4	0,200
Hipercolesterolemia	19,1	17,7	19,6	0,335
Diabetes	8,3	11,2	7,0	0,059
Sobrepeso / Obesidad	14,1	10,3	15,8	0,048
Enf. cardíaca	5,5	5,9	5,4	0,460
Enf. respiratoria	3,4	3,8	3,3	0,466
Enf. digestiva	6,3	3,8	7,3	0,070
Enf. circulatoria	9,0	7,5	9,6	0,251
Enf. neurológica	5,4	4,3	5,9	0,281
Enf. ginecológica	-	-	5,2	-
Cáncer	1,5	1,6	1,4	0,847
Osteoarticular	17,6	12,3	19,9	0,014
Ansiedad	6,2	2,7	7,7	0,010
Depresión	4,6	1,6	5,9	0,012

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.2.4 Consumo de fármacos

Con respecto al consumo de medicamentos en esta muestra, se observó que el 21,8% seguía un tratamiento antihipertensivo, el 13,4% de la muestra con fármacos hipocolesterolemiantes y un 7,1% con hipoglucemiantes. Las diferencias entre sexo las podemos observar en la tabla 4.3.

El consumo de anticonceptivos o tratamiento hormonal sustitutivo llega a alcanzar el 6,4 % de las mujeres, con un mínimo de uso de 0,01 años, un máximo de 24 años, y una media de 5,07 años (DT 5,65) de utilización.

Tabla 4.3. Consumo de fármacos según sexo en la población de Atención Primaria

Tratamiento	Hombres %	Mujeres %	p
Hipertensión	20,5	22,4,0	0,344
Colesterol	12,1	14,0	0,310
Diabetes	10,5	5,6	0,023

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.2.5 Antecedentes clínicos familiares

En la tabla 4.4 se observan los antecedentes clínicos familiares de las principales enfermedades cardiovasculares asociadas a la obesidad según sexo.

Tabla 4.4. Antecedentes clínicos familiares en la población de Atención Primaria

Afección	Familiar	Total %	Hombres %	Mujeres %	p
Enf. cardiaca	Padre	16,0	14,8	16,5	0,380
	Madre	15,5	12,0	17,1	0,102
	Hermanos	7,0	6,4	7,3	0,443
	Hijos	1,3	2,1	0,9	0,284
	Abuelos	15,8	14,2	16,5	0,318
Hipertensión	Padre	16,6	17,7	16,2	0,384
	Madre	26,2	19,9	28,9	0,026
	Hermanos	9,4	5,0	11,3	0,020
	Hijos	2,1	0,0	3,0	0,036
	Abuelos	11,3	14,9	9,8	0,075
Dislipemia	Padre	11,3	14,2	10,1	0,129
	Madre	16,2	15,6	16,5	0,467
	Hermanos	7,5	7,8	7,3	0,495
	Hijos	3,0	0,7	4,0	0,057
	Abuelos	5,1	7,8	4,0	0,070
Diabetes	Padre	7,7	9,2	7,0	0,259
	Madre	16,2	16,3	16,2	0,533
	Hermanos	8,1	8,5	8,0	0,484
	Hijos	1,1	1,4	0,9	0,626
	Abuelos	12,8	14,2	12,2	0,326

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.2.6 Hábito tabáquico

4.2.6.1. Fumadores

- **Prevalencia de fumadores**

En la actualidad más de un cuarto del total de la población del estudio (el 29,6%) reconoce ser fumador activo. Del grupo de los hombres, el 39,5% son fumadores, mientras que en el grupo de las mujeres son fumadoras el 25,3%, ($p=0,001$).

- **Consumo medio actual de cigarrillos**

Entre todos los fumadores de la muestra se obtuvo una media de 15,5 cigarrillos al día (DT 10,7), con un mínimo de 1 y un máximo de 60 cig./día. Las diferencias entre del consumo medio entre sexos se observan en la figura 4.3.

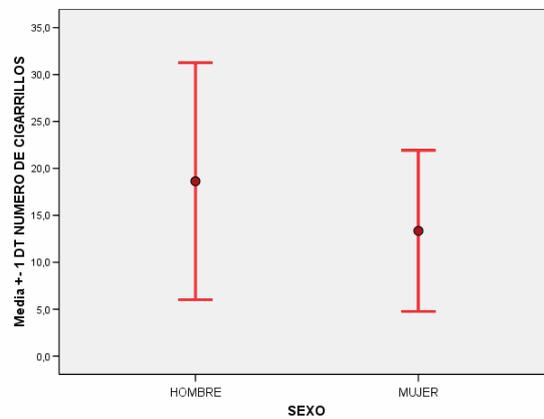


Figura 4.3. Consumo medio actual de cigarrillos según sexo en la población de Atención Primaria

- **Tiempo en años que fuma**

Entre los fumadores de la muestra se obtuvo una media de 19,7 años fumando (DT 13,1), con un mínimo de 1 y un máximo de 60 años. Las diferencias entre sexos del tiempo medio como fumador se observan en la figura 4.4.

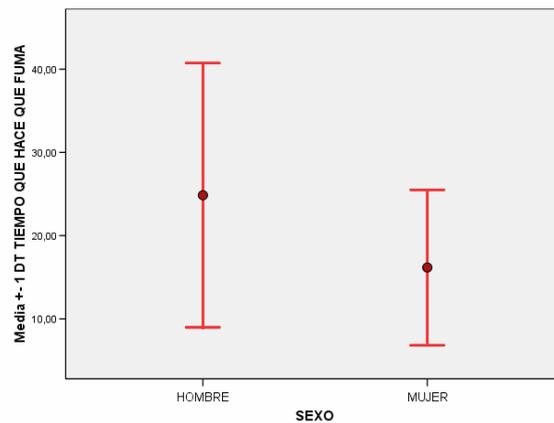


Figura 4.4. Tiempo medio en años como fumador según sexo en la población de Atención Primaria

4.2.6.2. Exfumadores

- **Prevalencia de exfumadores**

En más de un cuarto del total de la población del estudio (el 26,7%) reconoce ser exfumador. Del grupo de los hombres, el 62,5% fueron fumadores, mientras que en el grupo de las mujeres era fumadora el 14,0%, ($p < 0,001$).

- **Consumo medio de cigarrillos en el pasado**

Entre todos los exfumadores de la muestra se obtuvo, como consumo en el pasado, una media de 18,1 cigarrillos al día (DT 13,2), con un mínimo de 1 y un máximo de 60 cig./día. Las diferencias del consumo medio entre sexos se observan en la figura 4.5.

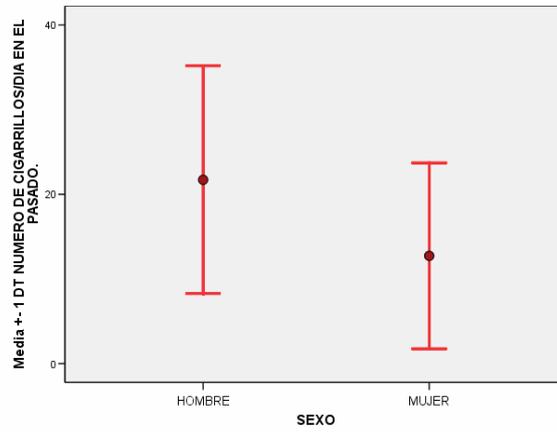


Figura 4.5. Consumo medio de cigarrillos en el pasado según sexo en la población de Atención Primaria

- **Tiempo en años que estuvo fumando**

Entre los exfumadores de la muestra se obtuvo una media de 18,5 años que estuvieron fumando (DT 13,2), con un mínimo de menos de un año y un máximo de 58 años. Las diferencias entre sexos del tiempo medio como fumador se observan en la figura 4.6.

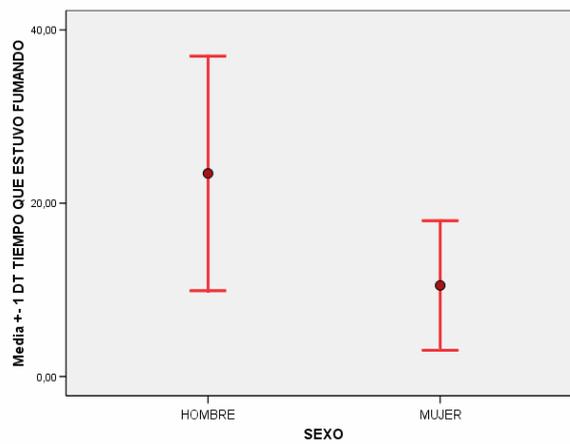


Figura 4.6. Tiempo medio en años como fumador según sexo en la población de Atención Primaria

- **Tiempo que hace que dejó de fumar**

En los exfumadores de la muestra se obtuvo una media de 9,2 años de tiempo que dejaron de fumar (DT 8,1), con un mínimo de menos de un año y un máximo de 40 años. Las diferencias entre sexos del tiempo medio que hace que dejó de fumar se observan en la figura 4.7.

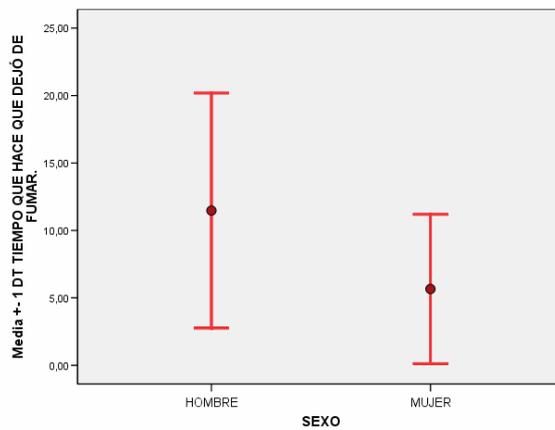


Figura 4.7. Tiempo medio en años que hace que dejó de fumar según sexo en la población de Atención Primaria

4.2.7 Consumo de alcohol

4.2.7.1 Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas

En todos los sujetos de la muestra se obtuvo la frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas semanalmente. En las siguientes tablas podemos observar las diferencias entre el consumo medio entre sexos entre semana (tabla 4.5) y en el fin de semana (tabla 4.6).

Tabla 4.5. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas entre semana por sexo en la población de Atención Primaria

Frecuencia de consumo (veces a la semana)	Total	Hombres	Mujeres	p
	media (DT)	media (DT)	media (DT)	
Una caña de cerveza	1,1 (2,2)	2,3 (3,2)	0,6 (1,4)	<0,001
Un vaso de vino blanco	0,1 (0,9)	0,2 (1,3)	0,1 (0,6)	0,147
Un vaso de vino tinto o rosado	1,4 (3,9)	3,2 (5,9)	0,6 (2,4)	<0,001
Una copa de champán	0,1 (0,7)	0,1 (0,3)	0,1 (0,9)	0,864
Un carajillo	0,5 (2,3)	1,6 (4,0)	0,0 (0,3)	<0,001
Una copa de coñac	0,1 (0,6)	0,2 (1,0)	0,0 (0,3)	0,008
Un vaso de whisky	0,1 (0,4)	0,2 (0,7)	0,0 (0,1)	<0,001
Un cubata	0,1 (1,9)	0,4 (3,5)	0,0 (0,2)	0,080
Una copa de anís	0,0 (0,5)	0,1 (0,7)	0,0 (0,2)	0,125
Una copa de cazalla	0,0 (0,5)	0,1 (0,8)	0,0 (0,0)	0,015
Un martini	0,0 (0,3)	0,0 (0,2)	0,0 (0,4)	0,926
Una copa de vermut	0,1 (0,1)	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)	0,536

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

Tabla 4.6. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas el fin de semana por sexo en la población de Atención Primaria

Frecuencia de consumo (veces a la semana)	Total	Hombres	Mujeres	p
	media (DT)	media (DT)	media (DT)	
Una caña de cerveza	0,6 (1,2)	0,9 (1,5)	0,4 (0,9)	<0,001
Un vaso de vino blanco	0,1 (0,4)	0,1 (0,5)	0,1 (0,3)	0,091
Un vaso de vino tinto o rosado	0,3 (0,7)	0,4 (0,9)	0,2 (0,6)	0,003
Una copa de champán	0,1 (0,3)	0,1 (0,4)	0,1 (0,3)	0,679
Un carajillo	0,1 (0,5)	0,3 (0,8)	0,0 (0,2)	<0,001
Una copa de coñac	0,0 (0,2)	0,1 (0,4)	0,0 (0,1)	0,001
Un vaso de whisky	0,1 (0,5)	0,3 (0,7)	0,1 (0,3)	<0,001
Un cubata	0,2 (0,5)	0,3 (0,6)	0,1 (0,5)	0,008
Una copa de anís	0,0 (0,3)	0,1 (0,4)	0,0 (0,1)	0,062
Una copa de cazalla	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)	0,381
Un martini	0,1 (0,2)	0,0 (0,2)	0,1 (0,2)	0,617
Una copa de vermut	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)	0,640

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.2.7.2 Consumo medio de alcohol

A través de la frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas se obtuvo la ingesta media diaria de alcohol (ver punto de *Ingestión de alcohol* del apartado 3.3.3.2 de *Actividades y hábitos*), pudiendo clasificar en distintas categorías según el consumo en centímetros cúbicos de alcohol y según la cantidad de gramos de alcohol puro ingerido o Unidades Básicas Estándar (UBEs).

Algo más de la tercera parte de la población total se declaró como no consumidores de alcohol o abstemios, casi la mitad de la población femenina (47,8%) y solamente el 18,1% de la población masculina. El resto de la población (61,1%) consumía alcohol a lo largo de la semana en diversos grados de ingesta. La media de alcohol puro consumido diariamente en la muestra fue de 6,1 gr/día (DT 12,4), en los hombres de 13,8 gr/día (DT 18,5) con un consumo máximo de 117,7 gr/día y en las mujeres una media de 2,8 gr/día (DT 6,1) con un consumo máximo de 55,5 gr/día ($p < 0,001$).

En la tabla 4.7 se observa la prevalencia de las distintas categorías según el consumo en centímetros cúbicos de alcohol y según la cantidad de gramos de alcohol puro ingerido o UBEs entre sexos.

Tabla 4.7. Prevalencia por categorías según el consumo de alcohol por sexo en la población de Atención Primaria

Según el consumo de alcohol puro en cc (Boletín Epidemiológico Semanal)				
Categorías	Total	Hombres	Mujeres	p
Abstemio	38,9%	18,1%	47,8%	<0,001
Bebedor ligero	54,5%	63,2%	50,7%	
Bebedor moderado	6,0%	16,7%	1,5%	
Bebedor alto	0,4%	1,4%	0,0%	
Bebedor excesivo	0,2%	0,7%	0,0%	
Según el consumo de alcohol en gramos o UBEs (Cuevas J)				
Categorías	Total	Hombres	Mujeres	p
Abstemio	38,9%	18,1%	47,8%	<0,001
Consumo moderado	49,9%	55,6%	47,5%	
Consumo de riesgo	10,1%	22,9%	4,7%	
Consumo alcohólico	1,0%	3,5%	0,0%	

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.2.8 Actividad física

4.2.8.1 Hábito de caminar al menos 20 minutos al día

El 67,5% de la población tenía el hábito de caminar diariamente al menos 20 minutos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre sexos ($p=0,243$). En la figura 4.8 se muestra la distribución en hombres y mujeres.

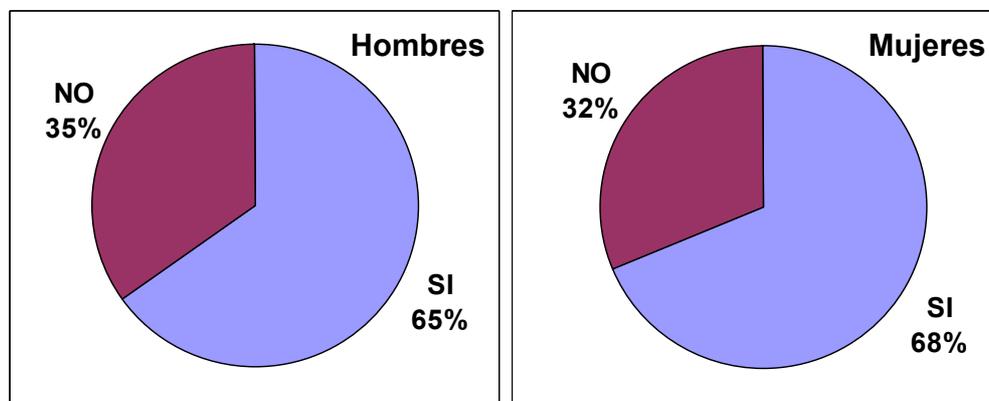


Figura 4.8. Hábito de caminar al menos 20 minutos al día en los hombres y las mujeres de la población de Atención Primaria

4.2.8.2 Tipos y frecuencia de ejercicio físico

El porcentaje de personas que no practica ningún ejercicio diariamente es del 61,5% (53,8% de los hombres y el 64,8% de las mujeres). Con respecto a la realización de un segundo ejercicio durante la semana se ha observado que tan sólo lo realiza el 4,4% de la población (6,7% de los hombres y el 3,4% de las mujeres). El ejercicio más frecuentemente realizado en la población fue salir a andar (18,8%).

Al valorar la actividad física según la distribución de Fox y Mathews se observó que un 24,1% realizaba ejercicio de un consumo bajo energético, el 11,1% ejercicio de consumo medio, y finalmente un 3,4% de la población realizaba ejercicio de alto consumo energético. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos en la realización de un primer ejercicio físico ($p<0,001$), aunque no en la

realización de un segundo ejercicio ($p=0,355$). En las figuras 4.9 y 4.10 se muestra la práctica de ejercicio físico según sexo para una primera y segunda actividad física.

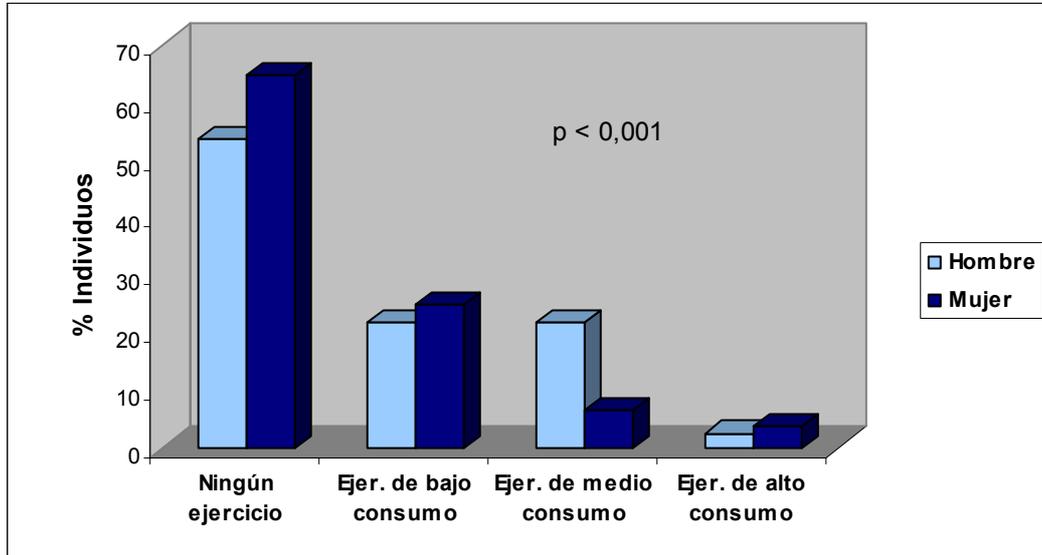


Figura 4.9. Distribución de la práctica de ejercicio físico de la población de Atención Primaria

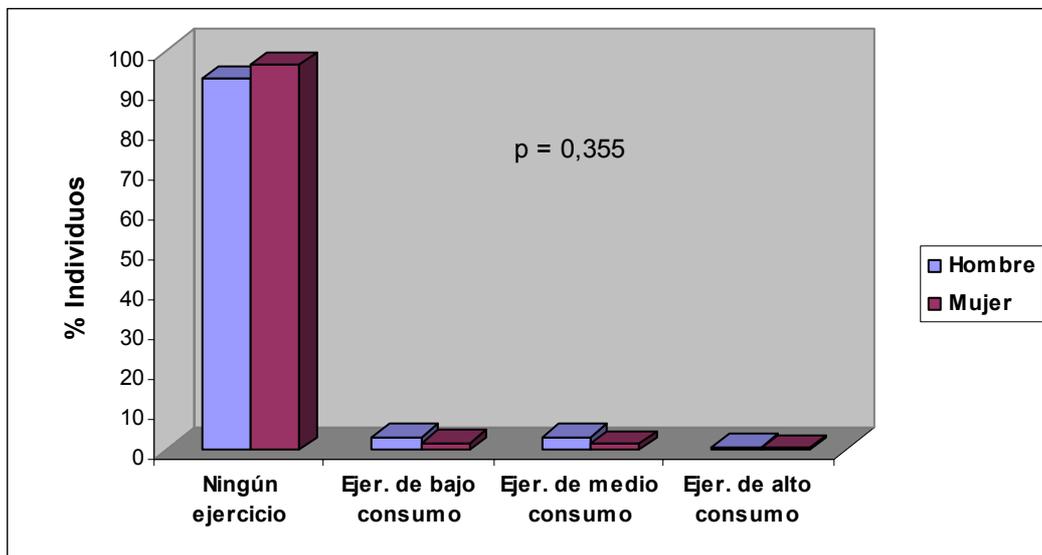


Figura 4.10. Distribución de la práctica de un segundo ejercicio físico de la población de Atención Primaria

Al cuantificar la actividad física realizada se observa que la población realiza una media de $8,6 \pm 14,8$ METs semanales ($11,8 \pm 18,2$ METs por los varones y $7,1 \pm 12,8$ METs por las mujeres; $p=0,008$).

Al distribuir la población según los quintiles de actividad física de Hu FB et al (1999): quintil 1 (Q1) de 0-2 METs/hora semanales, quintil 2 (Q2) de 2,1-4,6 METs/hora semanales, quintil 3 (Q3) de 4,7-10,4 METs/hora semanales, quintil 4 (Q4) de 10,5-21,7 METs/hora semanales y quintil 5 (Q5) más de 21,8 METs/hora semanales, se observa que el 63,7% de la población se sitúa en el quintil 1, un 1,2% en el quintil 2, un 5% en el quintil 3, un 14,2% en el quintil 4, y el 15,9% en el quintil 5. En la figura 4.11 se representa la distribución de quintiles de actividad según sexo ($p=0,008$).

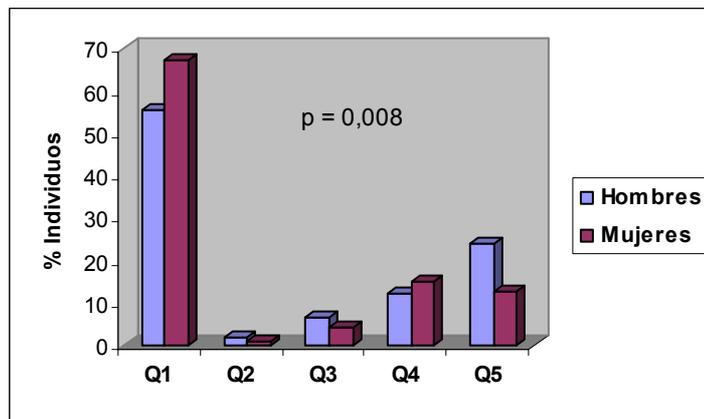


Figura 4.11. Distribución de la actividad física en quintiles según sexo en la población de Atención Primaria

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la cuantificación de quintiles de actividad física según la edad, el número de hijos, el estrés, el estado civil, el nivel de estudios, en la ingesta energética.

Entre los antecedentes del padecimiento de enfermedades, se observaron diferencias en el total de la población en la cuantificación de quintiles de actividad física según ser diabético ($p=0,026$) (figura 4.12), y en el grupo de los hombres en los antecedentes cardiológicos ($p=0,013$) (figura 4.13).

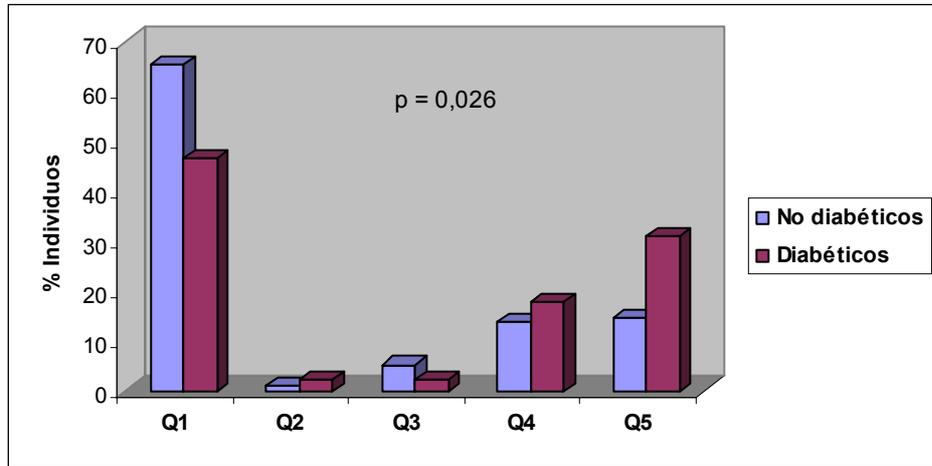


Figura 4.12. Distribución de la actividad física en quintiles según diabetes en la población de Atención Primaria

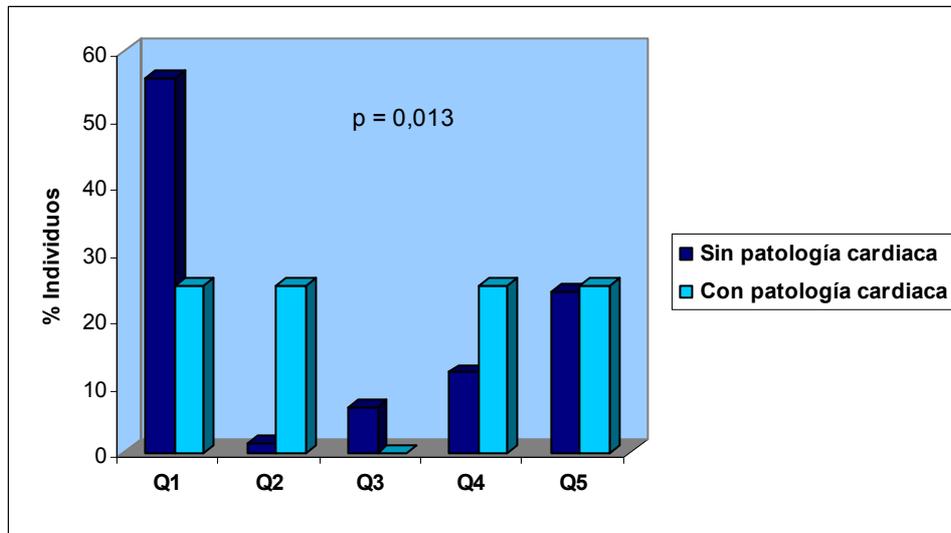


Figura 4.13. Distribución de la actividad física en quintiles según antecedentes de afección cardiaca en hombres de la población de Atención Primaria

También se observaron diferencias en el total de la muestra según el hábito de fumar, los no fumadores realizaron en mayor proporción quintiles de superior actividad ($p=0,025$) (figura 4.14), y en el hábito de consumo de alcohol los quintiles Q4 y Q5 fueron los que menos consumo medio semanal de alcohol realizaron ($p=0,001$).

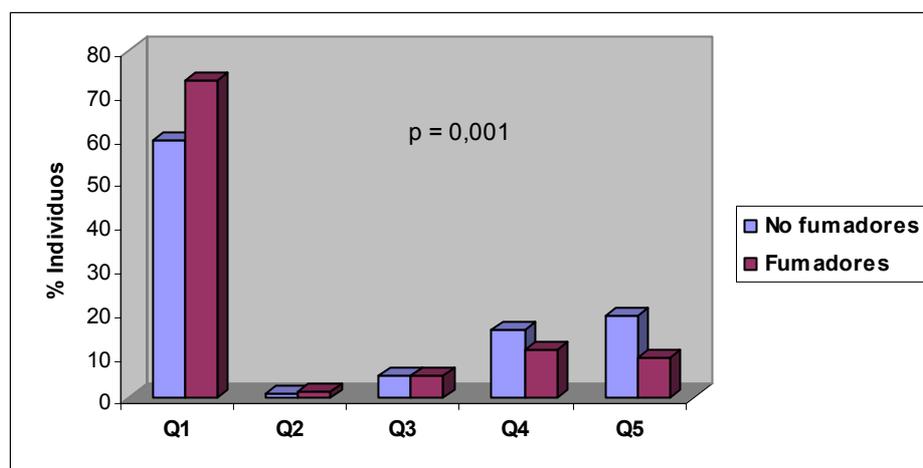


Figura 4.14. Distribución de la actividad física en quintiles según hábito tabáquico en la población de Atención Primaria

4.2.9 Obesidad y factores relacionados en la muestra

4.2.9.1 Prevalencia de obesidad

El porcentaje de la muestra con Índice de Masa Corporal mayor de 25 kg/m² (sobrepeso) es del 63,0%, con un IMC mayor de 30 kg/m² (obesidad) del 26,2%, con un IMC mayor de 35 kg/m² (obesidad tipo II) del 8,1%, con un IMC mayor de 40 kg/m² (obesidad mórbida) el 1,6% de la población siendo sólo mujeres, y no se encontró ningún individuo con obesidad extrema (IMC mayor de 50 kg/m²). En la tabla 4.8 se observa la distribución del IMC por sexo según los distintos grados de exceso de peso.

Respecto a la obesidad abdominal, siguiendo los criterios de marcador de riesgo de la ATP III el 25,6% de los hombres presentaron un perímetro de cintura superior a 102 cm y el 45,3% de las mujeres una cintura superior a 88 cm, mientras que siguiendo los criterios de riesgo de la Internacional Diabetes Federation el 49,4% de los hombres presentaron un perímetro de cintura superior a 94 cm y el 63,9% de las mujeres una cintura superior a 80 cm. El 20,0% de los hombres presentó un índice de cintura/cadera de riesgo (ICC>1) y el 60,3% de las mujeres presentó un índice de cintura/cadera de riesgo (ICC>0,85).

4.2.9.2 Obesidad en la infancia

Del total de la muestra el 13,2% de los encuestados refiere haber estado obeso durante la infancia. En la tabla 4.8 se muestran las diferencias por sexos.

4.2.9.3 Mantenimiento del peso

El 60,2% de la población refiere haber tenido variaciones en cuanto al mantenimiento o conservación de su peso corporal. En la tabla 4.8 se presentan las diferencias entre sexos.

4.2.9.4 Antecedentes de obesidad

El 14,1% de los propios sujetos de la muestra refirió haber tenido algún antecedente de exceso de peso en cualquier momento de su vida. En la tabla 4.8 se reflejan las diferencias entre sexos.

4.2.9.5 Antecedentes familiares de obesidad

En la tabla 4.8 se reflejan los antecedentes de obesidad en los familiares más directos (padres, hermanos, hijos, abuelos y tíos), así como las diferencias entre sexo.

Tabla 4.8. Obesidad, factores relacionados y antecedentes familiares en la población de Atención Primaria

Variable		Total %	Hombres %	Mujeres %	p
IMC>25 (kg/m ²)		63,0	64,8	62,2	0,296
IMC>30 (kg/m ²)		26,2	20,9	28,5	0,027
IMC>35 (kg/m ²)		8,1	3,1	10,4	0,001
IMC>40 (kg/m ²)		1,6	0,0	2,3	0,023
IMC>50 (kg/m ²)		0,0	0,0	0,0	-
ICC>1		10,0	20,0	5,6	<0,001
ICC>0,85		70,2	92,5	60,3	<0,001
Obesidad en la infancia		13,2	8,1	15,4	0,022
No conservación del peso		60,2	53,7	62,9	0,043
Antecedentes de obesidad	Él mismo	14,1	10,3	15,8	0,048
	Padre	8,7	7,8	9,1	0,391
	Madre	19,6	18,4	20,1	0,388
	Hijos	4,7	5,7	4,3	0,328
	Hermanos	13,9	7,1	16,8	0,003
	Abuelos	8,3	10,6	7,3	0,156

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.2.9.6 Edad en la que aumentó el peso

La edad media de la muestra en la que el individuo destaca el aumento de peso fue a los 32,3 años (DT 17,0), en los varones fue ligeramente superior con una media de 34,6 años (DT 17,7), un mínimo de 9 años y un máximo de 65 años, mientras que en las mujeres fue de 30,3 años (DT 17,0) con un mínimo de 11 años y un máximo de 66 años, sin llegar a alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,406$).

4.2.9.7 Situación en la que aumentó el peso

La mayoría de la muestra con variación de su peso identificaba cuatro momentos claves en su vida, destacando fundamentalmente el tener hijos, el matrimonio, la adolescencia y la edad adulta. En la figura 4.15 se observan las distintas situaciones en las que aumentaron de peso los pacientes según su sexo.

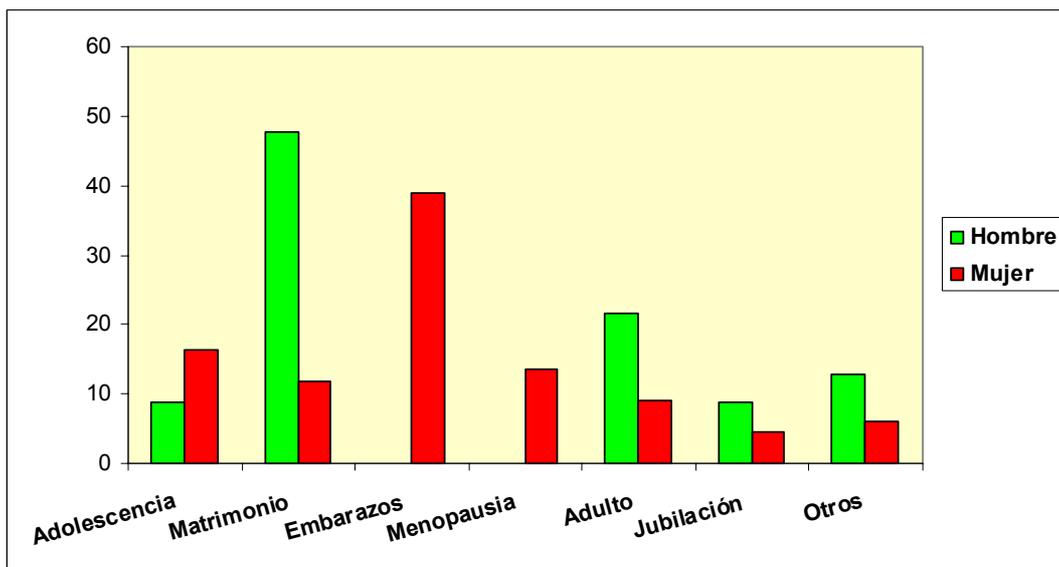


Figura 4.15. Situación en la que aumentó peso por sexo en la población de Atención Primaria

4.2.10 Hábitos dietéticos

4.2.10.1 Tipo de aceite empleado para cocinar y para las ensaladas

Para cocinar el 73,2% de la población emplea el aceite de oliva, un 14,3% de girasol, el 5,4% utiliza ambos indistintamente, y el resto consume otros tipos de aceite como de semillas, soja u orujo.

Para aliñar las ensaladas el 94,8% de la muestra emplea el aceite de oliva, un 2,4% de girasol, un 1,1% no consume aceite en las ensaladas y el resto utiliza otros tipos de aceite.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre sexos en la utilización de aceite para cocinar ni en el aceite para aliñar ensaladas.

4.2.10.2 Eliminación de la grasa antes de comer

El 80,5% de los individuos quita la grasa de la carne frente a un 17,1% que no, y minoritariamente un 1,9 % la elimina en algunas ocasiones. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos ($p < 0,001$), estas diferencias las podemos ver en la tabla 4.9.

4.2.10.3 Preferencia en la elaboración de los alimentos

Los alimentos cocinados a la plancha son los mayoritariamente preferidos en la población (70,0%), en segundo lugar los fritos (20,4%), aunque un 9,1% no tuvo preferencias entre fritos y plancha. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos ($p = 0,011$), los porcentajes entre sexos se puede apreciar en la tabla 4.9.

4.2.10.4 Valoración personal de los hábitos dietéticos

La mayoría de personas creía tener una alimentación saludable (72,4%), el 16,3% pensaban que no comían de forma sana, y un 9,0 % calificaba su alimentación como regular. En la tabla 4.9 se ve la valoración por sexo.

4.2.10.5 Realización de dietas

La mayor parte de la población del estudio (65,5%) no estaba realizando ningún tipo de dieta. La distribución por sexo se observa en la tabla 4.9.

4.2.10.6 Tipos de dietas

De la población que realizaba alguna dieta, la más frecuente, con el 52,1% fueron las dietas bajas en grasas y un 20,7% las pobres en hidratos de carbono. Un 14,7% realizaba una dieta hipocalórica, el 4,7% una tipo mediterránea, un 6,7% evita la sal en su alimentación, y el resto dietas muy variadas como vegetarianas, sin fibra, médicas, disociadas, etc.

4.2.10.7 Cambios en la alimentación

El 50,8% de la muestra refiere haber comido más o menos siempre igual, sin variaciones importantes en sus hábitos alimentarios. En la tabla 4.9 se observa el porcentaje por sexo de los que han modificado su alimentación.

Reducir la cantidad de alimentos ha sido el cambio más frecuente en la población (27,1%), seguido de la reducción de grasas y carnes (22,2%), aumentando los vegetales (8,9%) o disminuyendo los hidratos de carbono (6,5%). Por el contrario, destaca como un 7,5% cambiaron su dieta aumentando la ingesta y un 9,1% empeorando la dieta al ingerir más grasas o hidratos de carbono. El resto siguió otras dietas variadas o modificaciones puntuales en sus hábitos alimentarios.

Tabla 4.9. Hábitos dietéticos por sexo en la población de Atención Primaria

Variable		Total %	Hombres %	Mujeres %	P
Elimina la grasa de la carne		80,5	64,0	87,4	<0,001
Preferencia al cocinar	Fritos	20,4	28,4	17,2	0,011
	A la plancha	70,0	59,0	74,5	0,011
Realiza alguna dieta		34,1	26,2	37,3	0,046
Valoran sana su alimentación		72,4	74,8	71,4	0,090
Ha cambiado su alimentación		50,8	50,0	51,1	0,827

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.2.10.8 ¿Respetas todas las comidas?

El 90,8% de la población total estudiada desayunaba todos los días y un 1,9% en algunas ocasiones. En la figura 4.16 se muestran las diferencias por sexo ($p=0,021$) en el hábito de desayunar todos los días.

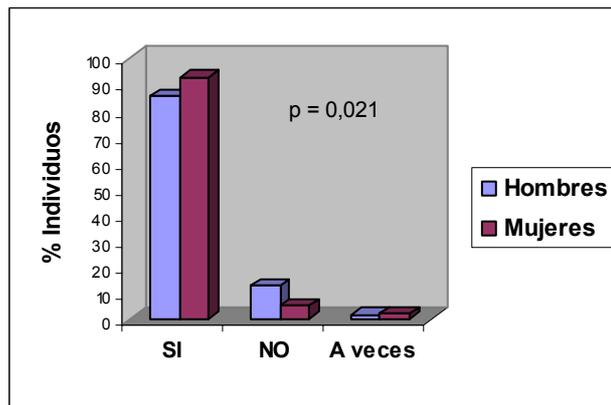


Figura 4.16. Desayuna todos los días según sexo en la población de Atención Primaria

La comida del día menos respetada fue el almuerzo, con un 46,4% de la población total que almorzaba todos los días y el 11,8% en ocasiones. La frecuencia por sexo de esta comida se representa en la figura 4.17 ($p<0,001$).

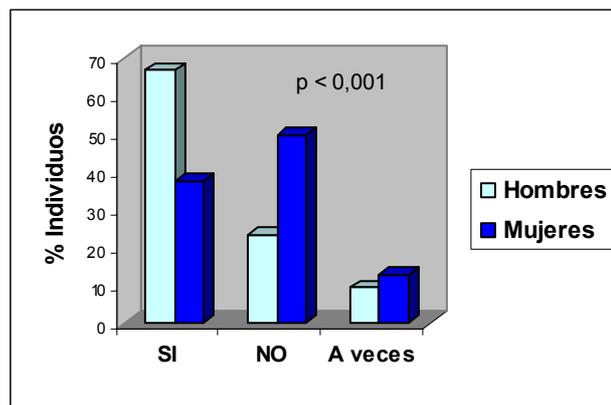


Figura 4.17. Almuerza todos los días según sexo en la población de Atención Primaria

La comida de mediodía ha sido la más respetada en la muestra (99,3%). En la figura 4.18 se observan las frecuencias según sexo ($p=0,667$).

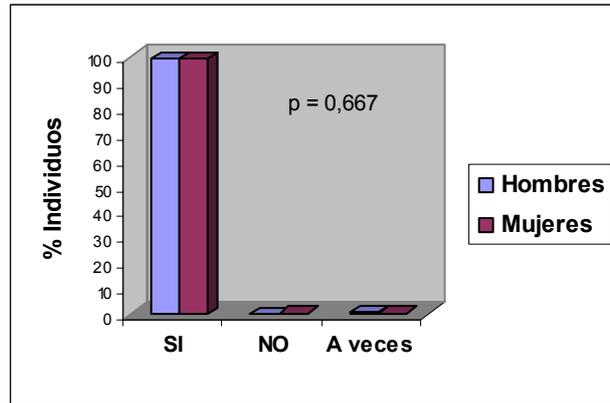


Figura 4.18. Come a mediodía todos los días según sexo en la población de Atención Primaria

La merienda fue la segunda comida del día menos respetada en la población, un 46,8% merendaban todos los días y un 19,8% a veces. Las diferencias entre sexos se ven representadas en la figura 4.19 ($p<0,001$).

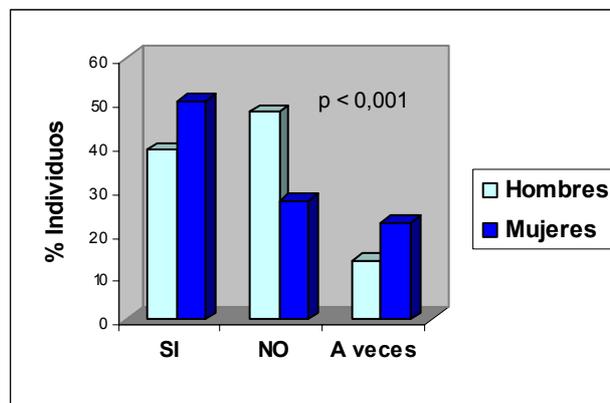


Figura 4.19. Merienda todos los días según sexo en la población de Atención Primaria

La segunda comida del día en importancia fue la cena, respetándose en el 95,8% y en un 3,7% en ocasiones. Se observa la frecuencia por sexos en la figura 4.20 ($p=0,180$).

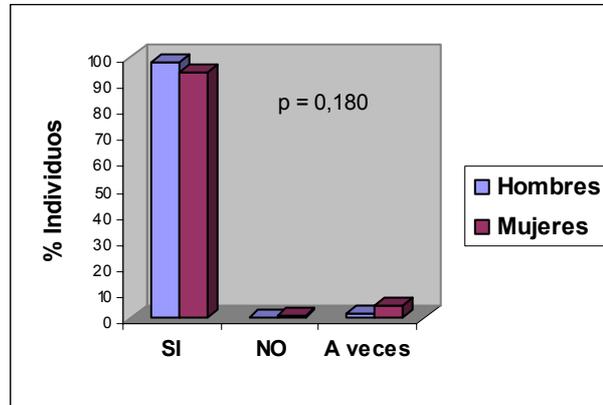


Figura 4.20. Cena todos los días según sexo en la población de Atención Primaria

4.2.10.9 Comida más abundante

La comida fue la ingesta que tuvo el porcentaje más alto (77,7%), un 7,1% respondió que la cena era la más abundante, otro 8,2% en los que tanto la comida como la cena eran las más importantes, solamente el 1,5% lo hacían durante el desayuno y un 3,2% en el almuerzo. En la figura 4.21 se representan las diferencias observadas entre sexo ($p < 0,001$).

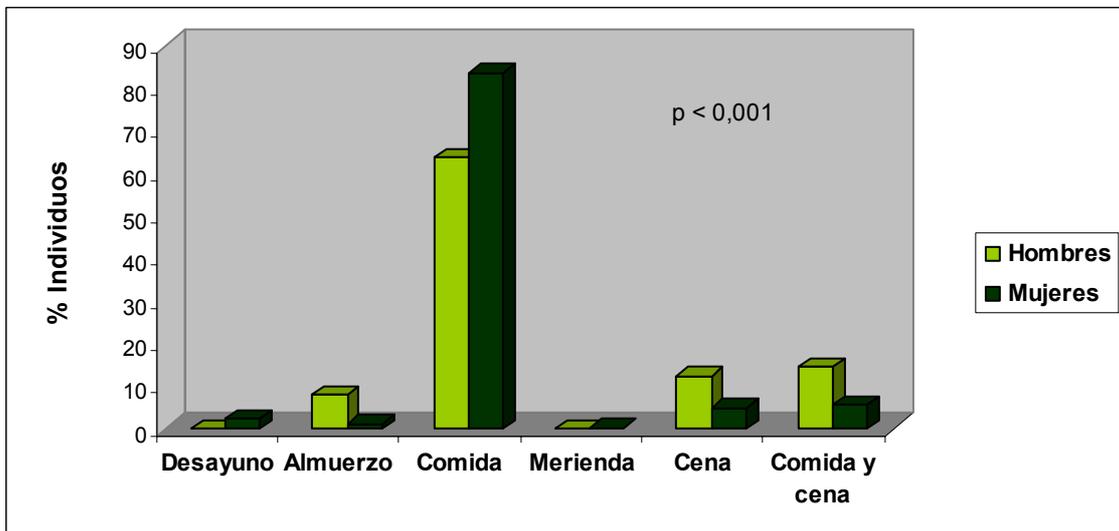


Figura 4.21. Comida más abundante según sexo en la población de Atención Primaria

4.2.10.10 Hábito de picar entre comidas

Algo más de la mitad de los individuos (51,2%) pica entre comidas en alguna ocasión, pican algunos días a la semana el 27,9%, un 13,3% solamente durante los fines de semana, y el 10,1% restante pica todos los días. El 48,8% (53,8% de los hombres y 46,6% de las mujeres; $p=0,077$) de la muestra refiere no picar nunca entre comidas. En la figura 4.22 se muestra la distribución en el momento de picar entre las comidas según sexo ($p=0,564$).

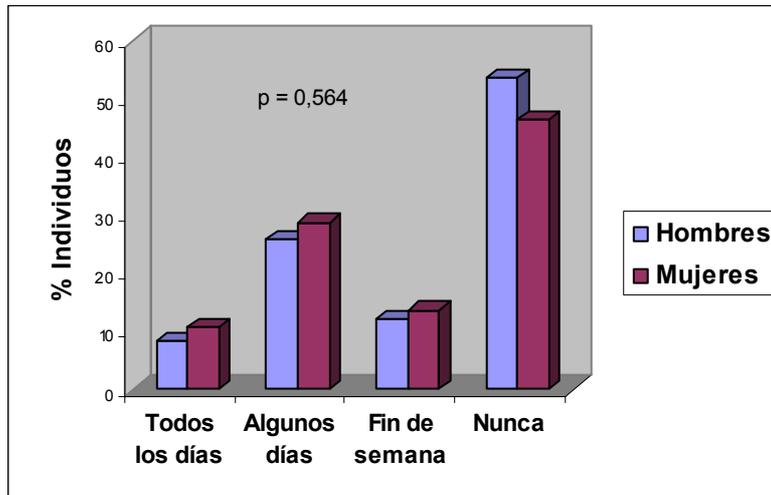


Figura 4.22. Momento en el que pica entre comidas según sexo en la población de Atención Primaria

4.2.11 Frecuencia en el consumo de alimentos

En la tabla 4.10 se observa la frecuencia en el consumo de alimentos tras concentrar los distintos alimentos del cuestionario en grupos según su afinidad en la composición de nutrientes.

Tabla 4.10. Frecuencia en el consumo de alimentos por sexo en la población de Atención Primaria

Alimento (veces a la semana)	Global media (DT)	Hombres media (DT)	Mujeres media (DT)	p
Leche, yogur	17,1 (10,4)	15,0 (8,9)	18,0 (10,8)	0,005
Quesos	3,5 (4,1)	3,2 (3,6)	3,6 (4,3)	0,394
Flan, batidos	1,2 (2,8)	1,7 (4,2)	1,0 (2,0)	0,010
Lácteos totales	20,9 (11,9)	18,7 (10,0)	21,8 (12,6)	0,012
Bollería	11,5 (16,6)	11,7 (17,9)	11,4 (16,1)	0,851
Chocolates	0,8 (2,3)	0,9 (2,4)	0,8 (2,3)	0,737
Pan, cereales, pastas	12,8 (8,2)	14,4 (7,6)	12,2 (8,4)	0,011
Huevos	2,5 (1,9)	2,9 (2,3)	2,3 (1,7)	0,001
Carnes blancas	2,1 (1,8)	2,1 (1,5)	2,1 (1,9)	0,872
Carnes rojas	3,5 (2,6)	3,8 (2,8)	3,4 (2,5)	0,079
Fiambres	5,6 (4,7)	6,4 (5,6)	5,3 (4,2)	0,015
Pescados	2,5 (2,0)	2,5 (1,9)	2,6 (2,0)	0,912
Conservas	1,4 (1,6)	1,6 (1,5)	1,3 (1,6)	0,038
Verduras	29,9 (19,2)	26,1 (16,1)	31,5 (20,2)	0,007
Legumbres	2,4 (2,2)	2,3 (1,4)	2,5 (2,4)	0,501
Frutas	19,8 (14,7)	18,8 (13,0)	20,2 (15,4)	0,369
Frutos secos	2,0 (3,8)	2,7 (5,1)	1,7 (3,0)	0,016
Aceites, grasas	13,6 (8,0)	12,4 (8,2)	14,1 (7,8)	0,040
Café, té	6,1 (7,3)	6,2 (7,9)	6,0 (7,0)	0,791

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

En la tabla 4.11 se observa la frecuencia en el consumo de alimentos distribuyendo la muestra en cuatro grupos de edades: menores de 30 años, de 30 a 44, de 45 a 64, y los de 65 o más años.

Tabla 4.11. Frecuencia en el consumo de alimentos por grupos de edad en la población de Atención Primaria

Alimento (veces a la semana)	< 30 años media (DT)	30-44 años media (DT)	45-64 años media (DT)	≥ 65 años media (DT)	p*	p**
Leche, yogur	14,7 (9,8)	19,5 (10,5)	17,5 (10,8)	15,9 (9,4)	0,009	0,736
Quesos	3,4 (4,6)	4,2 (4,0)	3,7 (4,4)	2,3 (2,5)	0,011	0,045
Flan, batidos	2,6 (5,1)	1,1 (2,0)	0,8 (1,8)	0,4 (0,9)	<0,001	<0,001
Lácteos totales	19,1 (11,3)	24,0 (12,4)	21,3 (12,3)	18,2 (10,3)	0,003	0,344
Bollería	9,8 (16,1)	11,2 (18,9)	10,3 (12,4)	15,8 (20,4)	0,056	0,029
Chocolates	1,5 (3,2)	1,1 (2,7)	0,5 (1,4)	0,4 (1,8)	0,001	<0,001
Pan, cereales, pastas	13,6 (7,6)	11,6 (6,7)	13,2 (8,9)	13,0 (9,1)	0,310	0,939
Huevos	3,0 (2,6)	2,8 (1,9)	2,3 (1,6)	1,9 (1,4)	0,001	<0,001
Carnes blancas	2,1 (1,6)	2,2 (1,9)	2,0 (1,5)	2,1 (2,2)	0,781	0,884
Carnes rojas	3,7 (2,9)	4,0 (3,0)	3,7 (2,3)	2,5 (2,0)	0,001	0,002
Fiambres	7,3 (5,7)	5,8 (5,1)	5,3 (4,1)	4,3 (3,5)	<0,001	<0,001
Pescados	2,6 (2,8)	2,6 (1,9)	2,6 (1,5)	2,4 (2,1)	0,814	0,401
Conservas	1,6 (2,0)	1,6 (1,7)	1,3 (1,2)	1,3 (1,5)	0,284	0,156
Verduras	21,6 (14,3)	29,5 (18,0)	34,8 (21,2)	29,9 (18,5)	<0,001	0,001
Legumbres	2,0 (1,4)	2,8 (3,3)	2,5 (1,7)	2,3 (1,7)	0,094	0,426
Frutas	15,4 (10,0)	19,5 (16,7)	23,0 (16,5)	18,5 (11,2)	0,001	0,061
Frutos secos	1,6 (3,6)	2,2 (4,8)	2,3 (3,5)	1,7 (3,0)	0,502	0,847
Aceites, grasas	11,4 (8,3)	14,6 (8,2)	14,5 (8,0)	13,1 (6,7)	0,010	0,189
Café, té	4,2 (5,3)	7,1 (7,9)	7,3 (8,2)	4,4 (6,0)	0,001	0,772

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

4.2.12 Composición de nutrientes y energía de la ingesta

En la tabla 4.12 se observa la composición de nutrientes y la energía aportada en la ingesta diaria calculada a través del cuestionario del consumo de alimentos según su composición de nutrientes por sexo.

Tabla 4.12. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por sexo en la población de Atención Primaria

Variable	Global media (DT)	Hombres media (DT)	Mujeres media (DT)	p
Hidratos de carbono (gr)	272,7 (106,1)	321,1 (121,9)	251,9 (91,2)	<0,001
Proteínas (gr)	93,7 (34,3)	112,0 (37,7)	85,9 (29,4)	<0,001
Lípidos (gr)	100,0 (39,1)	114,8 (43,1)	93,7 (35,5)	<0,001
AG monoinsaturados (gr)	47,7 (19,1)	50,8 (19,8)	46,3 (18,7)	0,023
AG poliinsaturados (gr)	17,7 (9,6)	20,6 (10,3)	16,5 (9,0)	<0,001
AG saturados (gr)	29,4 (20,2)	35,5 (23,1)	26,8 (18,2)	<0,001
Energía total (Kcal)	2365,7 (816,9)	2765,7 (911,5)	2194,3 (708,2)	<0,001
Energía de carbohidratos	1090,7 (424,5)	1284,3 (487,7)	1007,7 (364,9)	<0,001
Energía de proteínas	374,8 (137,3)	448,0 (150,7)	343,4 (118,2)	<0,001
Energía de lípidos	900,2 (352,2)	1033,4 (388,3)	843,2 (319,6)	<0,001
Proporción respecto del aporte energético total (%)				
Hidratos de carbono	45,9	46,1	45,8	0,659
Proteínas	16,0	16,5	15,8	0,048
Lípidos	38,1	37,5	38,4	0,206
AG monoinsaturados	18,5	16,8	19,3	<0,001
AG poliinsaturados	6,7	6,7	6,7	0,827
AG saturados	10,9	11,4	10,7	0,213

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. AG: Ácidos grasos

En las siguientes tablas (4.13, 4.14, 4.15) se observa la composición de nutrientes y la energía aportada en la ingesta diaria calculada a través del cuestionario del consumo de alimentos según su composición de nutrientes para la muestra total y por sexos en la población de Atención Primaria, distribuyéndola en cuatro grupos de edades: menores de 30 años, de 30 a 44, de 45 a 64, y los de 65 o más años.

Tabla 4.13. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por grupos de edad en la muestra total de la población de Atención Primaria

Variable	< 30 años media (DT)	30-44 años media (DT)	45-64 años media (DT)	≥ 65 años media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	285,6 (115,2)	270,5 (102,5)	273,1 (101,8)	261,5 (109,1)	0,514	0,166
Proteínas (gr)	94,8 (36,7)	97,0 (33,9)	94,8 (33,1)	86,4 (34,1)	0,159	0,092
Lípidos (gr)	102,7 (44,2)	102,9 (38,6)	101,0 (38,0)	91,8 (35,7)	0,175	0,060
AG monoinsaturados (gr)	46,8 (21,5)	49,5 (19,9)	49,4 (18,1)	43,2 (16,6)	0,070	0,224
AG poliinsaturados (gr)	18,4 (10,2)	17,9 (9,0)	18,2 (9,9)	16,0 (9,0)	0,318	0,136
AG saturados (gr)	30,7 (17,2)	30,7 (19,9)	28,8 (21,4)	27,7 (21,2)	0,690	0,265
Energía total (Kcal)	2445,4 (909,4)	2396,7 (792,6)	2381,1 (780,5)	2217,3 (808,6)	0,274	0,070
Energía de carbohidratos	1142,2 (460,8)	1081,9 (409,8)	1092,4 (407,4)	1045,9 (436,5)	0,514	0,166
Energía de proteínas	379,0 (146,6)	388,1 (135,8)	379,4 (132,3)	345,5 (136,6)	0,159	0,092
Energía de lípidos	924,2 (397,5)	926,7 (347,4)	909,4 (342,4)	825,8 (321,3)	0,175	0,060
Proporción respecto del aporte energético total (%)						
Hidratos de carbono	46,7	44,8	45,7	46,7	0,118	0,812
Proteínas	15,8	16,4	16,1	15,6	0,291	0,679
Lípidos	37,5	38,8	38,2	37,7	0,536	0,963
AG monoinsaturados	17,5	18,8	19,1	18,1	0,157	0,414
AG poliinsaturados	6,7	6,7	6,8	6,4	0,811	0,529
AG saturados	11,1	11,2	10,5	11,0	0,784	0,758

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Tabla 4.14. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por grupos de edad en la muestra de hombres de la población de Atención Primaria

Variable	< 30 años media (DT)	30-44 años media (DT)	45-64 años media (DT)	≥ 65 años media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	351,2 (131,1)	293,9 (96,9)	317,6 (133,4)	322,9 (113,5)	0,380	0,545
Proteínas (gr)	117,3 (42,9)	113,7 (35,4)	110,7 (38,6)	107,6 (33,9)	0,786	0,306
Lípidos (gr)	124,7 (46,2)	102,1 (38,8)	117,1 (42,6)	113,5 (43,9)	0,267	0,598
AG monoinsaturados (gr)	51,4 (21,3)	47,1 (16,8)	53,8 (21,7)	48,9 (18,1)	0,521	0,973
AG poliinsaturados (gr)	23,2 (10,9)	16,5 (6,8)	22,4 (11,8)	19,1 (8,7)	0,041	0,462
AG saturados (gr)	39,1 (15,9)	28,5 (13,7)	37,1 (27,5)	35,9 (27,2)	0,333	0,959
Energía total (Kcal)	2996,4 (997,2)	2549,4 (781,4)	2766,9 (943,5)	2743,3 (878,8)	0,346	0,472
Energía de carbohidratos	1404,7 (524,4)	1175,4 (387,9)	1270,5 (533,8)	1291,6 (453,9)	0,380	0,545
Energía de proteínas	469,2 (171,9)	454,8 (141,8)	442,9 (154,3)	430,2 (135,9)	0,786	0,306
Energía de lípidos	1122,5 (416,0)	919,1 (349,2)	1053,5 (383,6)	1021,5 (395,8)	0,267	0,598
Proporción respecto del aporte energético total (%)						
Hidratos de carbono	46,7	45,9	45,2	46,9	0,695	0,981
Proteínas	15,7	17,9	16,3	15,9	0,017	0,681
Lípidos	37,5	36,1	38,5	37,1	0,552	0,850
AG monoinsaturados	15,5	16,8	17,9	16,3	0,203	0,378
AG poliinsaturados	7,1	6,0	7,2	6,3	0,225	0,648
AG saturados	12,1	9,8	11,9	11,3	0,513	0,948

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Tabla 4.15. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por grupos de edad en la muestra de mujeres de la población de Atención Primaria

Variable	< 30 años media (DT)	30-44 años media (DT)	45-64 años media (DT)	≥ 65 años media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	254,9 (93,3)	262,7 (103,6)	254,2 (78,4)	228,6 (91,9)	0,177	0,096
Proteínas (gr)	84,2 (27,9)	91,5 (31,7)	88,1 (28,0)	75,0 (28,6)	0,010	0,066
Lípidos (gr)	92,4 (39,5)	103,2 (38,8)	94,3 (33,9)	80,1 (23,5)	0,002	0,023
AG monoinsaturados (gr)	44,7 (21,5)	50,2 (20,9)	47,5 (16,2)	40,1 (15,0)	0,013	0,122
AG poliinsaturados (gr)	16,2 (9,2)	18,3 (9,7)	16,4 (8,4)	14,4 (8,9)	0,089	0,157
AG saturados (gr)	26,7 (16,4)	31,4 (21,7)	25,3 (17,1)	23,3 (15,8)	0,049	0,121
Energía total (Kcal)	2188,3 (743,8)	2345,8 (794,5)	2217,8 (637,8)	1935,4 (609,5)	0,010	0,028
Energía de carbohidratos	1019,7 (373,3)	1050,8 (414,5)	1016,9 (313,7)	914,3 (367,8)	0,177	0,096
Energía de proteínas	336,9 (111,9)	365,8 (126,9)	352,5 (112,2)	300,1 (114,3)	0,010	0,066
Energía de lípidos	831,7 (355,6)	929,2 (348,9)	848,3 (305,1)	720,9 (211,6)	0,002	0,023
Proporción respecto del aporte energético total (%)						
Hidratos de carbono	46,7	44,4	45,9	46,6	0,127	0,806
Proteínas	15,7	15,9	16,0	15,5	0,708	0,695
Lípidos	37,5	39,8	38,1	38,0	0,223	0,954
AG monoinsaturados	18,4	19,5	19,6	19,1	0,619	0,524
AG poliinsaturados	6,6	6,9	6,6	6,5	0,745	0,720
AG saturados	10,6	11,6	9,9	10,8	0,176	0,776

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

4.2.13 Características generales relacionadas con la obesidad

En esta sección se muestran las características generales analizadas en el punto 4.2.1 de la población de Atención Primaria en relación a la obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). En la muestra desarrollamos las características de la edad, sexo, origen geográfico, nivel de estudios, el estado civil, la situación laboral del individuo y de su pareja, el número de hijos, el nivel de estrés laboral y de la vida cotidiana, y en las mujeres la edad de aparición de la menarquia y la menopausia.

4.2.13.1 Características sociodemográficas

- **Sexo y edad**

El 20,9% de los hombres de la población de Atención Primaria presentaba obesidad frente al 28,5% de las mujeres ($p=0,027$).

La media de edad en los individuos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ fue de 43,5 años (DT 16,6) ($43,9 \pm 17,9$ años para el grupo masculino y $43,4 \pm 16,0$ años en el grupo femenino), y para los sujetos con obesidad fue de 55,1 años (DT 14,7) ($56,0 \pm 13,0$ años para los hombres y $54,8 \pm 15,3$ años en las mujeres) ($p < 0,001$).

- **Origen geográfico**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el origen según la comunidad autónoma de nacimiento en relación a la obesidad ($p=0,003$), destacando las variaciones en comunidades como origen Castilla-La Mancha con una representación del 14,2% de la población con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y del 28,0% de la población obesa; entre los individuos con origen en Extremadura con una representación del 2,0% de la población con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y del 7,3% de la población obesa. Sin embargo, con origen de la Comunidad Valenciana representan el 67,9% de la muestra con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y del 52,4% de la población obesa, y también destaca el origen de países extranjeros que representan el 2,2% de la muestra con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y del 0,6% de la población obesa. El resto de comunidades no presentaron variaciones significativas como origen de nacimiento en relación a la obesidad.

• Nivel de estudios

Respecto al nivel de estudios se observó en la muestra global que los sujetos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ presentaban mayor nivel de estudios que los individuos obesos: no saben leer ni escribir el 2,9% de los sujetos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y el 7,1% de los obesos, con estudios primarios encontramos el 60,5% de los no obesos y el 75,2% de los obesos, con estudios de bachiller se vió el 21,7% de los no obesos y el 11,3% de los sujetos con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, con una diplomatura o ingeniería técnica el 8,6% de los individuos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y el 3,5% de los obesos, y con una licenciatura el 6,4% de los no obesos mientras que en obesos el 2,8% ($p=0,001$). Aunque en el grupo de los hombres no llegaron a haber diferencias estadísticamente significativas ($p=0,930$) pero sí las hubo para el grupo de las mujeres ($p=0,001$). En las figuras 4.23 y 4.24 se representa el nivel de estudios en relación a la obesidad según sexo:

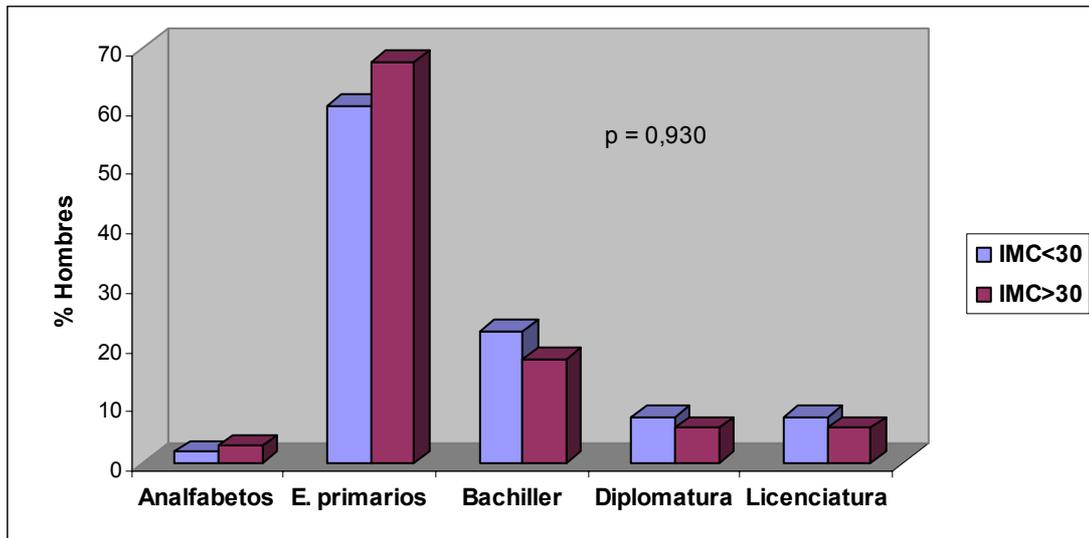


Figura 4.23. Nivel de estudios en relación a la obesidad en los hombres de la población de Atención Primaria

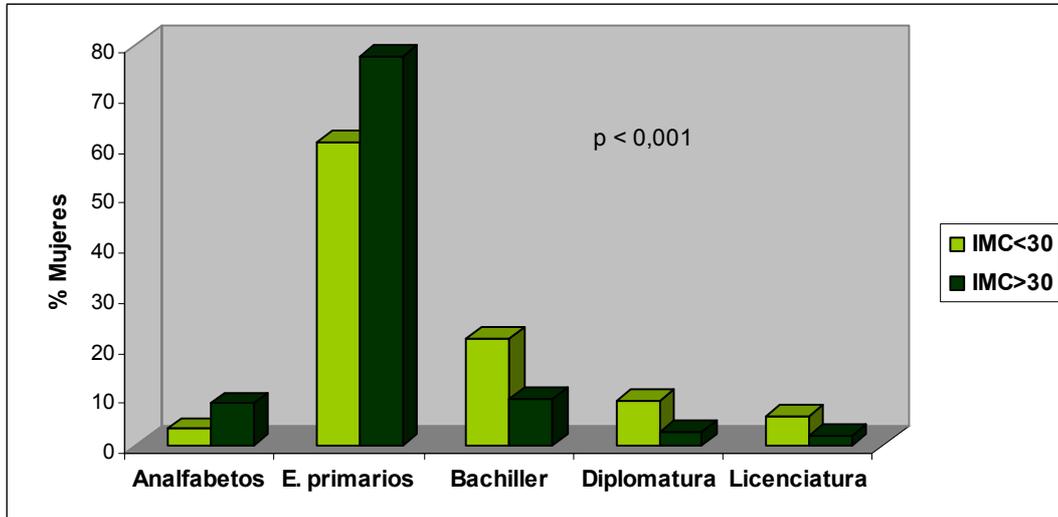


Figura 4.24. Nivel de estudios en relación a la obesidad en las mujeres de la población de Atención Primaria

- **Ocupación profesional**

En cuanto al puesto de trabajo de los participantes del estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ser obeso o no ($p=0,092$), ni al diferenciar entre hombres ($p=0,595$) y mujeres ($p=0,059$).

- **Estado civil**

En la situación civil de la población destaca que los obesos suelen estar casados o son viudos más que los sujetos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$. El 24,9% de los no obesos son solteros mientras que en los obesos el 7,3%, están casados el 65,4% de los sujetos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y el 80,7% de los que tienen un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, son viudos el 6,6% de los no obesos y el 11,3% de los obesos, y observamos que el 3% de los no obesos están divorciados mientras que obesos el 0,7% ($p < 0,001$). Estas diferencias se observaron tanto para los hombres ($p=0,010$) como para las mujeres ($p=0,002$).

Al analizar la asociación del estado civil estar casado y la obesidad mediante regresión logística se obtuvo una $OR=1,60$; IC del 95%: 1,17-2,20 ($p=0,003$), pero tras el ajuste por edad se obtuvo una $OR=0,83$; IC del 95%: 0,54-1,27 ($p=0,383$).

En las figuras 4.25 y 4.26 se representa la situación civil en relación a la obesidad según sexo:

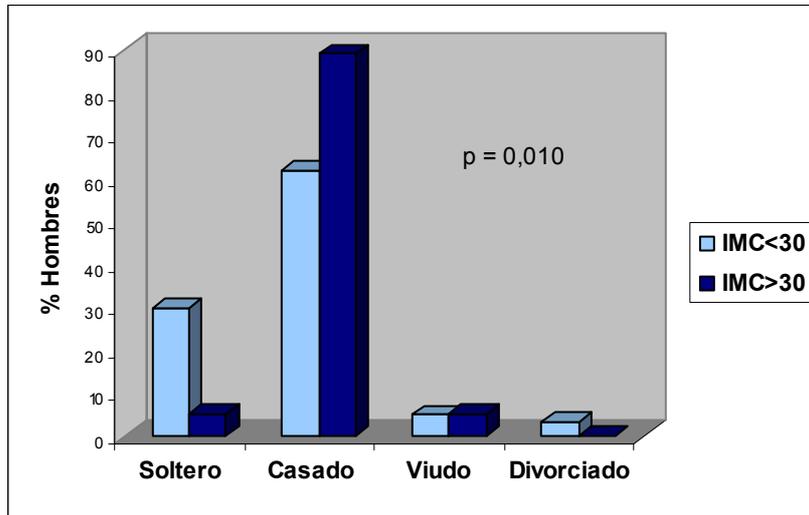


Figura 4.25. Situación civil en relación a la obesidad en los hombres de la población de Atención Primaria

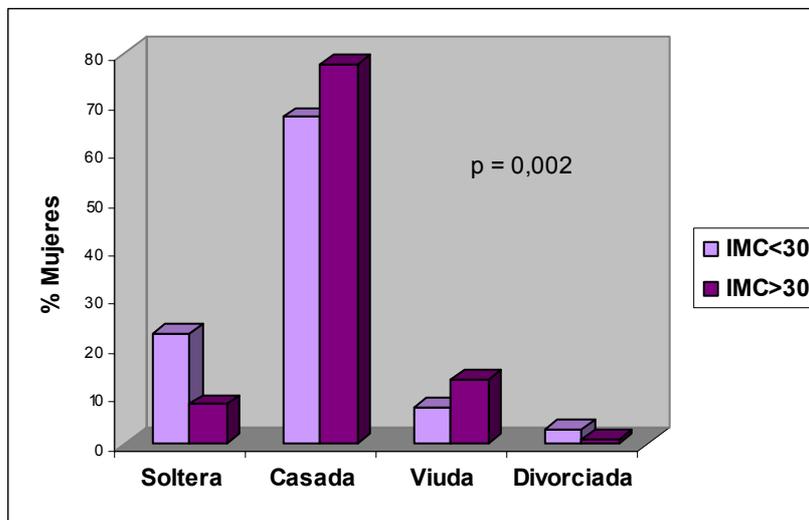


Figura 4.26. Situación civil en relación a la obesidad en las mujeres de la población de Atención Primaria

4.2.13.2. Otras características de la muestra

- **Número de hijos**

La media de número de hijos para los individuos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ es de 1,46 por persona (DT 1,35), con un mínimo de ningún hijo y un máximo de 6 hijos, mientras que en los sujetos obesos la media de hijos es de 2,52 por persona (DT 1,69), con un mínimo de ningún hijo y un máximo de 10 hijos ($p < 0,001$). Tanto en hombres como en mujeres se observaron las mismas diferencias con una media muy similar. Al analizar la asociación del tener más de 2 hijos y la obesidad mediante regresión logística se obtuvo una $OR = 1,60$; IC del 95%: 1,38-1,84 ($p < 0,001$), y tras el ajuste por edad, sexo y nivel de estudios una $OR = 1,31$; IC del 95%: 1,10-1,55 ($p = 0,002$).

- **Situación laboral de la pareja**

El 25,1% de los sujetos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ no tiene pareja y de los que tienen pareja, el 26,6% de éstas no tenían trabajo, mientras que en el grupo de obesos el 18,2% no tiene pareja, y de los que tienen pareja, el 42,0% de éstas no tenían trabajo ($p = 0,004$). Estas diferencias se observaron tanto en hombres (70,6% de pareja sin trabajo en obesos vs 46,4% en no obesos; $p = 0,041$) como en las mujeres (33,0% de pareja sin trabajo en obesas vs 16,9% en no obesas; $p = 0,004$).

- **Nivel de estrés laboral y en la vida cotidiana**

Medido con una escala del 1 al 5, la media del estrés que produce el trabajo fue en los no obesos de $3,1 \pm 1,1$ y en obesos de $2,9 \pm 1,3$ ($p = 0,274$). Sin observarse diferencias por sexo. En el estrés que produce la vida fue en no obesos de $2,8 \pm 1,1$ y en obesos de $3,0 \pm 1,2$ ($p = 0,105$). Tampoco se observaron diferencias por sexo.

- **Menarquia y menopausia**

La edad media de aparición de la menarquia en mujeres no obesas es de 12,7 años (DT 1,6) con un mínimo de 9 y un máximo de 18 años de edad, y en las mujeres obesas es de 12,5 años (DT 1,9) con un mínimo de 9 y un máximo de 18 años ($p = 0,353$).

El 35,0% de las mujeres no obesas y el 71,9% de las obesas del estudio se encuentran en el período hormonal de la menopausia. La edad media de aparición de la menopausia en no obesas es de $48,5 \pm 5,3$ años (mínimo 23 y máximo 57 años de edad), y en obesas de $46,6 \pm 6,4$ años (mínimo 28 y máximo 58 años) ($p = 0,050$).

4.2.14 Medidas antropométricas y bioquímicas relacionadas con la obesidad

En la tabla 4.16 se reflejan los valores medios de los parámetros antropométricos y bioquímicos para el total de la población de Atención Primaria y según si es obeso o no.

Tabla 4.16. Valores medios de los parámetros antropométricos y bioquímicos en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria

Variable	Global	IMC<30 kg/m ²	IMC≥30 kg/m ²	p
	media (DT)	media (DT)	media (DT)	
Peso (kg)	71,1 (13,6)	66,2 (10,6)	84,8 (12,0)	<0,001
Talla (m)	1,61 (0,10)	1,63 (0,09)	1,58 (0,10)	<0,001
IMC (kg/m ²)	27,3 (4,9)	25,0 (2,9)	33,9 (3,2)	<0,001
Cintura (cm)	90,1 (13,9)	84,4 (10,9)	104,6 (9,4)	<0,001
Cadera (cm)	99,9 (10,9)	95,3 (7,7)	112,0 (8,5)	<0,001
Índice cintura/cadera	0,89 (0,09)	0,88 (0,09)	0,94 (0,08)	<0,001
TAS (mmHg)	126,9 (20,6)	122,3 (18,5)	139,5 (21,3)	<0,001
TAD (mmHg)	77,7 (11,3)	75,5 (10,7)	83,8 (10,8)	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	209,7 (40,6)	207,2 (41,7)	218,8 (38,1)	0,002
c-HDL (mg/dL)	49,7 (11,3)	50,9 (11,7)	46,9 (9,5)	0,001
c-LDL (mg/dL)	138,0 (35,0)	135,6 (35,6)	142,9 (34,2)	0,048
Triglicéridos (mg/dL)	127,4 (80,0)	119,8 (81,6)	151,1 (70,8)	<0,001
Glucemia (mg/dL)	104,4 (26,8)	100,6 (23,8)	116,4 (33,3)	<0,001
Ácido úrico (mg/dL)	4,2 (1,4)	4,0 (1,3)	4,5 (1,4)	<0,001

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.2.15 Antecedentes personales relacionados con la obesidad

En la tabla 4.17 se reflejan una serie de antecedentes clínicos personales de distintas enfermedades padecidas en la población de Atención Primaria, resultado del conjunto de los antecedentes clínicos actuales y de los antecedentes clínicos pasados o resueltos (visto en apartado 4.2.3) en relación con la obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Todas las condiciones patológicas son referidas para el conjunto de la muestra, claro está, a excepción de los antecedentes de afección ginecológica referidos para el grupo de las mujeres.

Tabla 4.17. Antecedentes clínicos relacionados con la obesidad en la población de Atención Primaria

Afección	IMC < 30 kg/m ² %	IMC ≥ 30 kg/m ² %	p
Hipertensión arterial	14,9	41,4	<0,001
Hipercolesterolemia	16,1	26,5	0,003
Diabetes	6,5	13,0	0,011
Enf. cardíaca	2,9	11,7	<0,001
Enf. respiratoria	1,8	1,9	0,593
Enf. digestiva	2,5	8,8	0,001
Enf. circulatoria	0,9	2,5	0,137
Enf. neurológica	1,8	4,3	0,077
Enf. ginecológica	2,3	11,5	<0,001
Cáncer	0,7	3,1	0,021
Osteoarticular	13,1	21,1	0,012
Ansiedad	5,4	3,8	0,275
Depresión	1,8	2,5	0,404

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

En la tabla 4.18 se muestra el riesgo de padecer las distintas condiciones patológicas estudiadas en la población de Atención Primaria a través de los antecedentes clínicos actuales y de los antecedentes clínicos pasados o resueltos, en relación con la obesidad mediante análisis de regresión logística simple y múltiple.

Tabla 4.18. Riesgo de padecer una enfermedad en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria

Afección	OR*	IC 95%*	p*	OR**	IC 95%**	p*
Hipertensión arterial	4,24	2,82-6,36	<0,001	2,52	1,59-4,00	<0,001
Hipercolesterolemia	1,81	1,24-2,64	0,002	1,08	0,72-1,64	0,706
Hipertrigliceridemia	2,25	1,38-3,65	0,001	2,30	1,36-3,88	0,002
Diabetes	2,11	1,17-3,82	0,013	1,23	0,65-2,33	0,527
Enf. cardíaca	4,36	2,10-9,04	<0,001	2,52	1,17-5,43	0,018
Enf. respiratoria	1,39	0,41-4,67	0,598	1,49	0,41-5,44	0,550
Enf. digestiva	0,45	0,10-2,04	0,302	0,38	0,08-1,79	0,220
Enf. circulatoria	1,20	0,64-2,25	0,580	0,77	0,40-1,51	0,451
Enf. neurológica	0,86	0,31-2,38	0,766	1,19	0,40-3,54	0,757
Enf. ginecológica	5,73	2,27-14,42	<0,001	4,27	1,62-11,23	0,003
Cáncer	4,67	1,10-19,74	0,036	2,76	0,62-12,31	0,184
Osteoarticular	1,93	1,22-3,07	0,005	1,27	0,78-2,09	0,337
Ansiedad	0,68	0,27-1,69	0,402	0,71	0,27-1,86	0,486
Depresión	0,84	0,27-2,63	0,769	0,57	0,18-1,88	0,357

OR: Odds Ratio; **IC:** Intervalo de Confianza; *: estimaciones brutas; **: estimaciones ajustadas por edad y sexo

4.2.16 Consumo de fármacos relacionados con la obesidad

Con respecto al consumo de medicamentos en esta muestra, se observó que en los individuos no obesos el 14,3% seguía un tratamiento antihipertensivo mientras que en los individuos con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ el 41,4% ($p < 0,001$). Respecto a fármacos hipocolesterolemiantes, estaban con tratamiento el 10,8% de los individuos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y un 19,8% de los sujetos obesos ($p = 0,004$). El 5,6% de los individuos no obesos tomaba hipoglucemiantes, mientras que en los sujetos obesos el 11,2% ($p = 0,017$). Las diferencias entre sexo las podemos observar en la tabla 4.19.

El consumo de anticonceptivos o tratamiento hormonal sustitutivo fue mayor en las mujeres con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ que en las obesas (15,7% vs 8,3%; $p = 0,031$).

Tabla 4.19. Consumo de fármacos en relación a la obesidad según sexo en la población de Atención Primaria

Tratamiento	Hombres		
	IMC < 30 kg/m ²	IMC ≥ 30 kg/m ²	P
	%	%	
Hipertensión	15,1	37,5	0,003
Colesterol	10,3	17,5	0,210
Diabetes	9,5	12,8	0,546
	Mujeres		
	IMC < 30 kg/m ²	IMC ≥ 30 kg/m ²	p
	%	%	
Hipertensión	14,0	42,6	<0,001
Colesterol	11,0	20,5	0,009
Diabetes	3,7	10,7	0,007

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.2.17 Antecedentes familiares relacionados con la obesidad

En la tabla 4.20 se muestra la prevalencia de antecedentes familiares de obesidad según si el sujeto presenta un $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ o un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Tabla 4.20. Antecedentes familiares relacionados con la obesidad en la población de Atención Primaria

Obesidad en:	IMC < 30 kg/m² %	IMC ≥ 30 kg/m² %	p
Hermanos	10,8	20,8	0,003
Padre	7,1	12,5	0,044
Madre	16,0	27,8	0,003
Abuelos	7,7	9,7	0,286
Tíos	6,8	11,8	0,053
Hijos	2,8	9,0	0,004

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.2.18 Variables del estilo de vida relacionadas con la obesidad

4.2.18.1 Hábito tabáquico en relación con la obesidad

- **Prevalencia de fumadores**

La prevalencia de fumadores activos fue mayor en los no obesos (33,0%) que en aquellos con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (20,4%) ($p=0,002$). Del grupo de los hombres, el 41,1% de los no obesos son fumadores mientras que de los no obesos el 34,2% ($p=0,285$), y en el grupo de las mujeres son fumadoras el 29,2% de las mujeres con $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ y el 16% de las obesas ($p=0,003$).

- **Consumo medio actual de cigarrillos**

Entre los fumadores obesos de la muestra se obtuvo una media de 19,6 cigarrillos al día (DT 14,0) ($22,8 \pm 16,5$ cig./día en hombres y $17,5 \pm 11,8$ cig./día en mujeres), con un mínimo de 2 y un máximo de 60 cig./día, y en el grupo de sujetos con $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ una media de 14,5 cigarrillos al día (DT 9,6) ($17,6 \pm 11,4$ cig./día en hombres y $12,4 \pm 7,4$ cig./día en mujeres) con un mínimo de 1 y un máximo de 60 cig./día ($p=0,014$).

- **Tiempo en años que fuma**

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en años que fuma en relación a la obesidad. Entre los fumadores con $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ se obtuvo una media temporal de 19,2 años fumando (DT 13,6) ($24,5 \pm 17,0$ años en hombres y $15,6 \pm 9,1$ años en mujeres), con un mínimo de 1 y un máximo de 60 años, y en el grupo de los obesos una media de 21,7 años fumando (DT 10,9) ($26,4 \pm 10,3$ años en hombres y $18,4 \pm 10,3$ años en mujeres), con un mínimo de 3 y un máximo de 45 años ($p=0,355$).

- **Prevalencia de exfumadores**

La prevalencia de exfumadores fue mayor en los no obesos (30,6%) que en aquellos con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (18,3%) ($p=0,006$). Al diferenciar por sexo se observó una relación inversa entre exfumadores y la obesidad: del grupo de los hombres, el 59,5% de los no obesos son exfumadores mientras que de los no obesos el 72,0% ($p=0,188$), y

en el grupo de las mujeres son exfumadoras el 18,8% de las mujeres con IMC<30 kg/m² y el 5,0% de las obesas (p=0,001).

- **Consumo medio de cigarrillos en el pasado**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de cigarrillos promedio que fumaban en el pasado en relación a la obesidad. Entre los exfumadores obesos de la muestra se obtuvo una media de 21,3 cigarrillos al día (DT 14,3) (21,7±12,2 cig./día en hombres y 19,8±21,6 cig./día en mujeres), con un mínimo de 1 y un máximo de 55 cig./día, y en el grupo de sujetos con IMC<30 kg/m² una media de 17,2 cigarrillos al día (DT 12,9) (21,7±14,0 cig./día en hombres y 11,8±8,7 cig./día en mujeres) con un mínimo de 1 y un máximo de 60 cig./día (p=0,206).

- **Tiempo en años que estuvo fumando**

Entre los exfumadores con IMC<30 kg/m² se obtuvo una media temporal en los años que estuvieron fumando de 15,6 años (DT 11,9) (20,7±12,7 años en hombres y 9,0±6,3 años en mujeres), con un mínimo de 0,1 y un máximo de 50 años, y en el grupo de los obesos una media de 27,8 años fumando (DT 13,0) (29,9±13,7 años en hombres y 20,4±7,0 años en mujeres), con un mínimo de 7 y un máximo de 58 años (p<0,001).

- **Tiempo que hace que dejó de fumar**

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el promedio de años que hace que dejó de fumar en relación a la obesidad. Entre los exfumadores con IMC<30 kg/m² se obtuvo una media temporal en los años que dejaron de fumar de 8,6 años (DT 8,1) (11,0±9,1 años en hombres y 5,6±5,5 años en mujeres), con un mínimo de 0,1 y un máximo de 40 años, y en el grupo de los obesos una media de 11,2 años fumando (DT 7,8) (12,6±7,7 años en hombres y 6,3±6,5 años en mujeres), con un mínimo de 1 y un máximo de 35 años (p=0,172).

4.2.18.2 Consumo de alcohol en relación con la obesidad

- **Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas**

En todos los sujetos de la muestra se obtuvo la frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas semanalmente. En las siguientes tablas podemos observar las diferencias entre del consumo medio entre semana (tabla 4.21) y en el fin de semana (tabla 4.22) en relación a la obesidad.

Tabla 4.21. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas entre semana en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria

Frecuencia de consumo (veces a la semana)	Total	IMC<30	IMC≥30	p
	media (DT)	media (DT)	media (DT)	
Una caña de cerveza	1,1 (2,2)	1,2 (2,3)	0,9 (2,1)	0,183
Un vaso de vino blanco	0,1 (0,9)	0,1 (0,6)	0,3 (1,3)	0,077
Un vaso de vino tinto o rosado	1,4 (3,9)	1,5 (4,2)	1,1 (3,2)	0,229
Una copa de champán	0,1 (0,7)	0,1 (0,9)	0,1 (0,4)	0,853
Un carajillo	0,5 (2,3)	0,6 (2,6)	0,2 (1,4)	0,106
Una copa de coñac	0,1 (0,6)	0,1 (0,7)	0,0 (0,2)	0,409
Un vaso de whisky	0,1 (0,4)	0,1 (0,4)	0,1 (0,3)	0,893
Un cubata	0,1 (1,9)	0,2 (2,3)	0,0 (0,1)	0,465
Una copa de anís	0,0 (0,5)	0,1 (0,5)	0,0 (0,1)	0,379
Una copa de cazalla	0,0 (0,5)	0,1 (0,5)	0,0 (0,0)	0,298
Un martini	0,0 (0,3)	0,0 (0,2)	0,0 (0,5)	0,936
Una copa de vermut	0,1 (0,1)	0,0 (0,1)	0,0 (0,0)	0,353

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

Tabla 4.22. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas el fin de semana en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria

Frecuencia de consumo (veces a la semana)	Total	IMC<30	IMC≥30	p
	media (DT)	media (DT)	media (DT)	
Una caña de cerveza	0,6 (1,2)	0,6 (1,2)	0,4 (0,9)	0,055
Un vaso de vino blanco	0,1 (0,4)	0,1 (0,3)	0,1 (0,5)	0,054
Un vaso de vino tinto o rosado	0,3 (0,7)	0,3 (0,7)	0,3 (0,8)	0,887
Una copa de champán	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,1 (0,4)	0,482
Un carajillo	0,1 (0,5)	0,1 (0,5)	0,1 (0,4)	0,907
Una copa de coñac	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,422
Un vaso de whisky	0,1 (0,5)	0,1 (0,5)	0,1 (0,3)	0,152
Un cubata	0,2 (0,5)	0,2 (0,6)	0,1 (0,3)	0,003
Una copa de anís	0,0 (0,3)	0,0 (0,3)	0,0 (0,1)	0,212
Una copa de cazalla	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)	0,0 (0,0)	0,188
Un martini	0,1 (0,2)	0,1 (0,3)	0,0 (0,1)	0,075
Una copa de vermut	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)	0,749

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

- **Consumo medio de alcohol**

La frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas se obtuvo a través de la ingesta media diaria de alcohol (ver punto de *Ingestión de alcohol* del apartado 3.3.3.2 de *Actividades y hábitos*), pudiendo clasificar en distintas categorías según el consumo en centímetros cúbicos de alcohol y según la cantidad de gramos de alcohol puro ingerido o Unidades Básicas Estándar (UBEs).

Más de la tercera parte de la población total se declaró como no consumidores de alcohol o abstemios, al diferenciar entre obesos o no, se observó que los abstemios son más de la mitad de la población con IMC≥30 kg/m² (50,7%) y el 33,8% de la población IMC<30 kg/m². El resto de la población (61,1%) consumía alcohol a lo largo de la semana en diversos grados de ingesta (49,3% de los obesos y el 66,2% de los no obesos).

La media de alcohol puro consumido diariamente en la muestra fue de 6,1 gr/día (DT 12,4), no se observaron diferencias estadísticamente significativas al diferenciar en relación a la obesidad, obteniendo una media diaria de 6,7±13,4 gr/día (14,5±19,4 gr/día en hombres y 2,9±6,5 gr/día en mujeres) en los sujetos con IMC<30 kg/m² y 4,6±9,5 gr/día (11,6±15,2 gr/día en hombres y 2,4±5,3 gr/día en mujeres) en los individuos con obesidad (p=0,086).

En la tabla 4.23 se observa la prevalencia de las distintas categorías según el consumo en centímetros cúbicos de alcohol y según la cantidad de gramos de alcohol puro ingerido o UBEs en relación a la obesidad.

Tabla 4.23. Prevalencia por categorías según el consumo de alcohol en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria

Según el consumo de alcohol puro en cc (Boletín Epidemiológico Semanal)				
Categorías	Total	IMC<30	IMC≥30	p
Abstemio	38,9%	33,8%	50,7%	0,011
Bebedor ligero	54,5%	59,1%	43,8%	
Bebedor moderado	6,0%	6,2%	5,5%	
Bebedor alto	0,4%	0,6%	0,0%	
Bebedor excesivo	0,2%	0,3%	0,0%	
Según el consumo de alcohol en gramos o UBEs (Cuevas J)				
Categorías	Total	IMC<30	IMC≥30	p
Abstemio	38,9%	33,8%	50,7%	0,003
Consumo moderado	49,9%	54,3%	39,7%	
Consumo de riesgo	10,1%	10,4%	9,6%	
Consumo alcohólico	1,0%	1,5%	0,0%	

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.2.18.3 Actividad física en relación con la obesidad

- **Hábito de caminar al menos 20 minutos al día**

El 67,5% de la población tenía el hábito de caminar diariamente al menos 20 minutos, y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos obesos que lo hacían en un 69,7% y los no obesos en un 66,6% ($p=0,278$).

- **Tipos y frecuencia de ejercicio físico**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos obesos y los individuos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ en la calificación del esfuerzo del trabajo habitual ($p=0,984$), ni al diferenciar entre sexos.

El porcentaje de personas que no practica ningún ejercicio diariamente es del 61,5% (61,6% de los sujetos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y el 60,8% de los obesos). Con respecto a la realización de un segundo ejercicio durante la semana se ha observado que tan sólo lo realiza el 4,4% de la población (4,7% de los no obesos y el 3,9% de los individuos con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Al valorar la actividad física en relación a la obesidad según la distribución de Fox y Mathews, para una primera actividad se observó que un 20,1% de los sujetos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y el 34,0% de los obesos realizaba ejercicio de un consumo bajo energético, el 14,0% de los no obesos y el 3,9% de los sujetos con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ realizaba ejercicio de consumo medio, y finalmente un 4,2% de los individuos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y el 1,3% de los obesos realizaba ejercicio de alto consumo energético ($p < 0,001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la obesidad en la realización de un segundo ejercicio físico ($p=0,745$), ni al diferenciar entre sexos.

En las figuras 4.28 y 4.29 se muestra si realiza la práctica de ejercicio físico en relación a la obesidad para una primera y segunda actividad física.

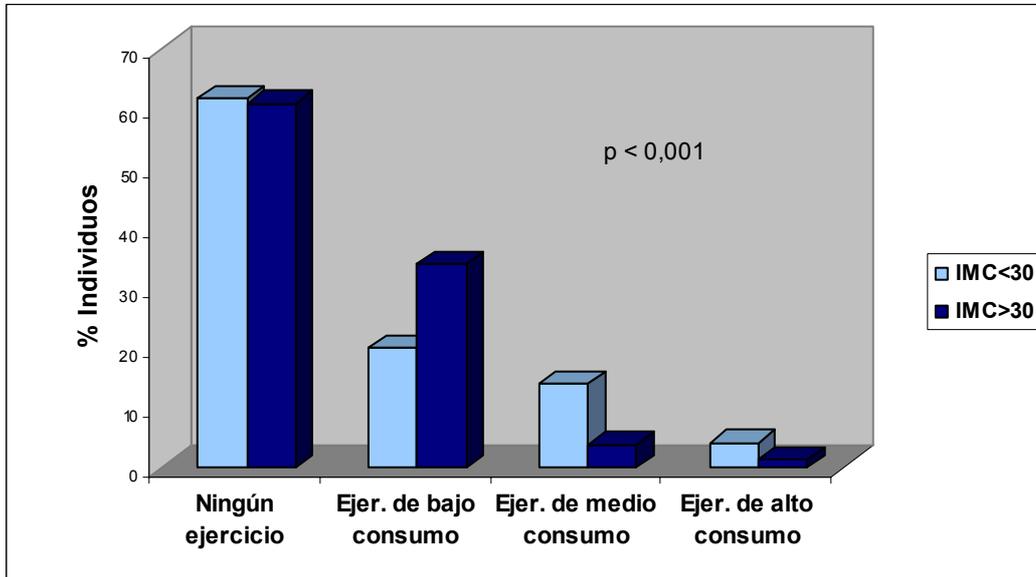


Figura 4.27. Distribución de la práctica de ejercicio físico en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria

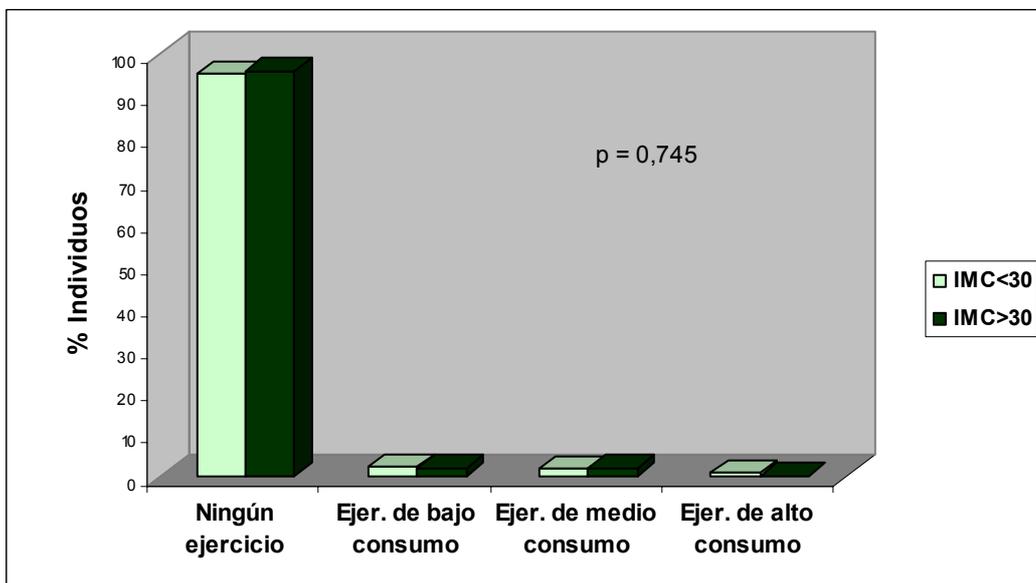


Figura 4.28. Distribución de la práctica de un segundo ejercicio físico en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria

Al cuantificar la actividad física realizada se observa que la población realiza una media de $8,6 \pm 14,8$ METs semanales ($8,3 \pm 14,7$ METs por los sujetos con $IMC < 30$ kg/m^2 y $9,3 \pm 15,1$ METs por los obesos; $p=0,458$). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al analizar en relación a la obesidad entre sexos.

Al distribuir la población según los quintiles de actividad física de Hu FB et al (1999): quintil 1 (Q1) de 0-2 METs/hora semanales, quintil 2 (Q2) de 2,1-4,6 METs/hora semanales, quintil 3 (Q3) de 4,7-10,4 METs/hora semanales, quintil 4 (Q4) de 10,5-21,7 METs/hora semanales y quintil 5 (Q5) más de 21,8 METs/hora semanales, se observa que el 63,9% de los no obesos y el 62,8% de los individuos con $IMC \geq 30$ kg/m^2 se sitúa en el quintil 1, un 1,6% de no obesos y ningún obeso en el quintil 2, un 4,4% de los sujetos con $IMC < 30$ kg/m^2 y el 6,8% de los obesos en el quintil 3, un 15,6% de no obesos y el 10,8% de los sujetos con $IMC \geq 30$ kg/m^2 en el quintil 4, y el 14,5% de no obesos y el 19,6% de obesos en el quintil 5 ($p=0,134$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución entre quintiles en relación a la obesidad entre sexos. En la figura 4.29 se representa la distribución de quintiles de actividad en relación a la obesidad para el total de la muestra:

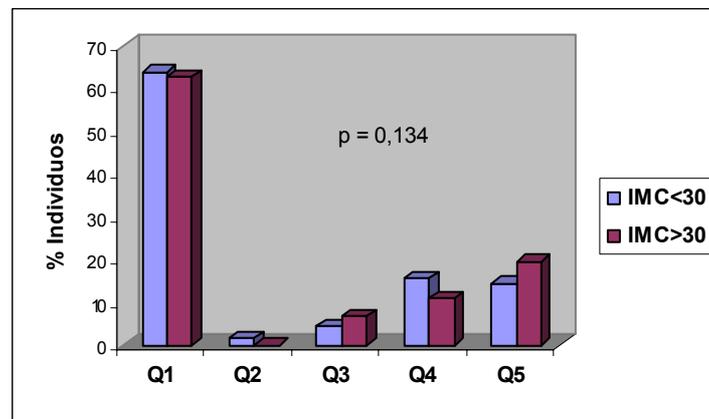


Figura 4.29. Distribución de la actividad física en quintiles en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria

4.2.19 Hábitos dietéticos relacionados con la obesidad

4.2.19.1 Tipo de aceite empleado para cocinar y para las ensaladas

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el empleo del aceite de oliva para cocinar ni para ensaladas en relación con ser obeso o no, tampoco se observaron diferencias entre sexos.

4.2.19.2 Eliminación de la grasa antes de comer

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eliminación de la grasa antes de comer en relación con ser obeso o no, tampoco se observaron diferencias entre sexos.

4.2.19.3 Preferencia en la elaboración de los alimentos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la preferencia del modo de elaboración de los alimentos en relación con ser obeso o no, tampoco se observaron diferencias entre sexos.

4.2.19.4 Valoración personal de los hábitos dietéticos

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la valoración personal de los hábitos dietéticos en relación con ser obeso o no, tampoco se observaron diferencias entre sexos.

4.2.19.5 Realización de dietas

El 44,2% de los sujetos con obesidad realizaba algún tipo de dieta, mientras que en aquellos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ sólo el 29,3% ($p=0,007$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre sexos.

4.2.19.6 Tipos de dietas

Entre todos los tipos de dietas predominan 3 tanto en sujetos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ como en obesos, pero su distribución difiere ($p=0,002$). Así podemos observar que siguen una dieta baja en grasas el 49% de los sujetos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ que hacen

dieta y el 37,4% de los obesos que siguen una dieta. Efectúan una dieta pobre en hidratos de carbono el 21,7% de aquellos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ que cumplen una dieta y el 10,2% de los obesos que hacen una dieta, y realizan una dieta hipocalórica el 12,1% de los individuos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ que hacen dieta y el 40,7% de los obesos que cumplen una dieta.

4.2.19.7 Cambios en la alimentación

El 51,8% de los individuos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y el 48,6% de los obesos refiere haber comido más o menos siempre igual ($p=0,612$). De los que habían modificado su alimentación, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de cambio realizado en relación con ser obeso o no, tampoco se observaron diferencias entre sexos.

4.2.19.8 ¿Respetas todas las comidas?

El 91,1% de los individuos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y el 90,2% de los obesos refiere desayunar todos los días ($p=0,806$). Aunque al diferenciar entre sexos, se observó que los hombres no obesos respetan más el desayuno (89,5%) que los hombres obesos (74,2%) ($p=0,033$).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el hábito de almorzar todos los días en relación a la obesidad, ya que lo hacía el 50,5% de los sujetos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y el 37,1% de los obesos ($p=0,028$). No se hallaron diferencias entre hombres y mujeres.

La comida de mediodía ha sido la más respetada en la muestra, el 99,4% de los no obesos y el 99,3% de los individuos con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,669$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre sexos.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el hábito de merendar todos los días en relación a la obesidad, ya que lo hacía el 47,1% de los sujetos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y el 46,2% de los obesos ($p=0,879$). No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres.

La segunda comida del día en importancia fue la cena, respetándose en el 95,3% de los no obesos y el 97,0% de los individuos con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,669$). No se hallaron diferencias entre sexos.

4.2.19.9 Comida más abundante

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la consideración de la comida más abundante del día en relación con ser obeso o no, tampoco se observaron diferencias entre sexos.

4.2.19.10 Hábito de picar entre comidas

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el hábito de picar entre comidas en relación con la obesidad en el total de la muestra, ya que lo hacían el 50,2% de los sujetos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ y el 54,3% de los individuos con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,236$). Al diferenciar entre sexos, se observó que los hombres obesos sí pican más entre comidas (60,6%) que los hombres no obesos (41,0%) ($p=0,039$).

Sin embargo, entre los que sí picaban en el total de la muestra, se observan diferencias en el momento en que pican en relación a la obesidad, destacando que los no obesos pican todos los días en un 7,4% y los obesos en un 16,4% ($p=0,034$). Esta distribución en el momento de picar entre las comidas según obesidad se muestra en la figura 4.30:

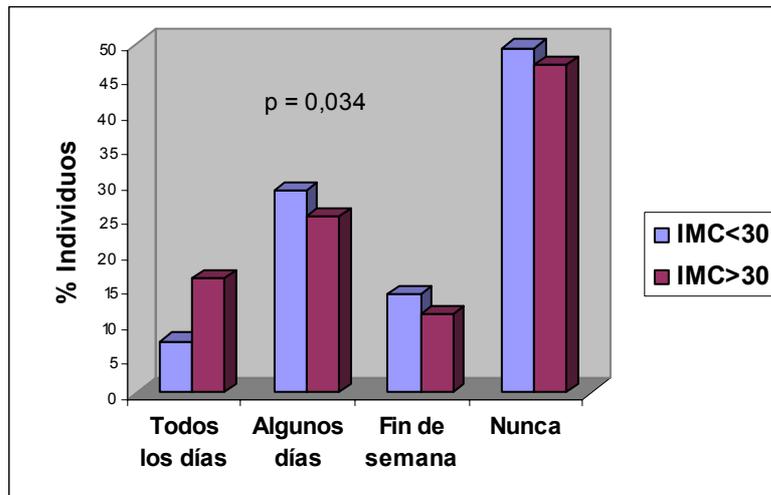


Figura 4.30. Momento en el que pica entre comidas en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria

4.2.20 Frecuencia del consumo semanal de alimentos relacionada con el sobrepeso y la obesidad

En las siguientes tablas se observa la frecuencia en el consumo semanal de alimentos en la muestra global (tabla 4.24) y por sexos (tablas 4.25 y 4.26), distribuida en tres grupos: normopeso (IMC<25 kg/m²), sobrepeso (IMC 25-30 kg/m²), y obesidad (IMC>30 kg/m²).

Tabla 4.24. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el sobrepeso y la obesidad en la muestra global de la población de Atención Primaria

Alimento (veces a la semana)	IMC<25 media (DT)	IMC 25-30 media (DT)	IMC>30 media (DT)	p*	p**
Leche, yogur	17,8 (10,3)	16,1 (10,5)	17,4 (10,2)	0,342	0,794
Quesos	3,9 (4,6)	3,3 (4,1)	3,3 (3,4)	0,374	0,270
Flan, batidos	1,6 (3,8)	1,0 (2,5)	0,8 (1,8)	0,048	0,019
Lácteos totales	22,1 (12,3)	19,7 (11,9)	21,0 (11,5)	0,186	0,404
Bollería	10,9 (16,0)	10,4 (15,3)	13,4 (18,8)	0,282	0,225
Chocolates	1,4 (3,2)	0,8 (2,0)	0,2 (0,8)	<0,001	<0,001
Pan, cereales, pastas	13,5 (7,0)	12,7 (7,8)	12,3 (9,8)	0,452	0,216
Huevos	2,9 (2,6)	2,0 (1,3)	2,5 (1,6)	<0,001	0,121
Carnes blancas	2,0 (1,6)	2,0 (1,8)	2,3 (1,9)	0,227	0,159
Carnes rojas	3,6 (2,8)	3,5 (2,6)	3,4 (2,4)	0,744	0,479
Fiambres	6,4 (6,3)	5,1 (3,7)	5,3 (3,4)	0,038	0,054
Pescados	2,6 (2,4)	2,5 (2,0)	2,6 (1,5)	0,802	0,808
Conservas	1,8 (1,9)	1,2 (1,3)	1,3 (1,3)	0,002	0,012
Verduras	27,7 (19,0)	29,7 (18,9)	32,6 (19,7)	0,103	0,034
Legumbres	2,5 (2,1)	2,5 (2,5)	2,3 (1,7)	0,630	0,357
Frutas	19,6 (13,2)	20,2 (16,5)	19,4 (14,0)	0,893	0,913
Frutos secos	2,5 (5,1)	2,1 (3,3)	1,5 (2,1)	0,091	0,029
Aceites, grasas	12,4 (7,0)	14,1 (8,4)	14,5 (8,3)	0,068	0,032
Café, té	6,0 (6,8)	6,0 (7,7)	6,2 (7,4)	0,973	0,817

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Tabla 4.25. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el sobrepeso y la obesidad en los hombres de la población de Atención Primaria

Alimento (veces a la semana)	IMC<25 media (DT)	IMC 25-30 media (DT)	IMC>30 media (DT)	p*	p**
Leche, yogur	16,3 (9,3)	14,4 (8,9)	14,2 (8,4)	0,485	0,325
Quesos	3,5 (4,0)	2,8 (3,3)	3,8 (3,5)	0,414	0,694
Flan, batidos	2,7 (6,0)	1,6 (3,5)	0,6 (0,8)	0,104	0,037
Lácteos totales	20,6 (10,3)	17,6 (10,2)	18,1 (8,8)	0,310	0,292
Bollería	11,9 (17,6)	10,7 (20,0)	13,3 (13,7)	0,815	0,752
Chocolates	1,6 (3,7)	0,6 (1,4)	0,3 (0,8)	0,033	0,020
Pan, cereales, pastas	15,1 (6,7)	14,6 (8,1)	12,8 (7,9)	0,417	0,199
Huevos	3,5 (3,5)	2,5 (1,4)	3,0 (1,5)	0,078	0,413
Carnes blancas	2,2 (1,6)	2,1 (1,6)	1,8 (1,3)	0,570	0,335
Carnes rojas	3,8 (3,5)	4,0 (2,6)	3,6 (1,7)	0,788	0,729
Fiambres	7,7 (8,0)	6,0 (4,3)	5,7 (3,2)	0,230	0,146
Pescados	2,6 (2,7)	2,4 (1,4)	2,6 (1,3)	0,847	0,992
Conservas	1,6 (1,7)	1,7 (1,6)	1,7 (1,4)	0,943	0,738
Verduras	23,0 (16,1)	25,9 (15,5)	31,4 (16,7)	0,093	0,030
Legumbres	2,3 (1,4)	2,3 (1,5)	2,3 (1,4)	0,992	0,982
Frutas	17,9 (11,0)	18,8 (13,2)	20,0 (15,2)	0,809	0,516
Frutos secos	3,4 (7,4)	2,6 (3,9)	1,8 (2,0)	0,419	0,191
Aceites, grasas	11,4 (7,4)	13,1 (9,2)	12,6 (7,5)	0,581	0,539
Café, té	5,8 (7,3)	6,4 (8,6)	6,4 (7,6)	0,934	0,780

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Tabla 4.26. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el sobrepeso y la obesidad en las mujeres de la población de Atención Primaria

Alimento (veces a la semana)	IMC<25 media (DT)	IMC 25-30 media (DT)	IMC>30 media (DT)	p*	p**
Leche, yogur	18,4 (10,7)	17,2 (11,3)	18,4 (10,5)	0,656	0,994
Quesos	4,0 (4,8)	3,5 (4,5)	3,2 (3,4)	0,364	0,158
Flan, batidos	1,2 (2,3)	0,8 (1,7)	0,9 (2,0)	0,272	0,285
Lácteos totales	22,8 (13,0)	20,8 (12,7)	21,8 (12,1)	0,540	0,560
Bollería	10,5 (15,3)	10,2 (11,9)	13,4 (20,0)	0,298	0,204
Chocolates	1,3 (3,0)	0,9 (2,2)	0,2 (0,8)	0,002	0,001
Pan, cereales, pastas	12,8 (7,1)	11,6 (7,5)	12,1 (10,2)	0,599	0,560
Huevos	2,6 (2,0)	1,8 (1,2)	2,4 (1,7)	0,002	0,291
Carnes blancas	1,9 (1,6)	1,9 (2,0)	2,4 (2,0)	0,058	0,051
Carnes rojas	3,6 (2,4)	3,1 (2,6)	3,4 (2,6)	0,474	0,574
Fiambres	5,9 (5,3)	4,6 (3,3)	5,2 (3,5)	0,093	0,251
Pescados	2,6 (2,3)	2,5 (2,2)	2,5 (1,6)	0,906	0,788
Conservas	1,8 (2,1)	0,9 (1,1)	1,2 (1,2)	<0,001	0,002
Verduras	29,7 (19,8)	31,9 (20,4)	33,0 (20,5)	0,493	0,244
Legumbres	2,6 (2,4)	2,6 (3,0)	2,3 (1,7)	0,554	0,321
Frutas	20,3 (14,0)	21,0 (18,2)	19,2 (13,7)	0,722	0,628
Frutos secos	2,1 (3,8)	1,7 (2,9)	1,4 (2,2)	0,261	0,101
Aceites, grasas	12,8 (6,9)	14,6 (7,9)	15,0 (8,5)	0,105	0,047
Café, té	6,0 (6,6)	5,9 (7,2)	6,1 (7,4)	0,967	0,925

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. **p****: p de tendencia lineal.

4.2.21 Composición de nutrientes y energía de la ingesta relacionadas con la obesidad

Seguidamente se observa la composición de nutrientes y la energía aportada en la ingesta diaria calculada a través del cuestionario del consumo de alimentos distribuyendo la muestra según el IMC: normopeso (IMC<25 kg/m²), sobrepeso (IMC 25-30 kg/m²) y obesidad (IMC>30 kg/m²) para la población (tabla 4.27) y por sexos (tablas 4.28 y 4.29).

Tabla 4.27. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria en relación al sobrepeso y la obesidad en la población global de Atención Primaria

Variable	IMC<25 media (DT)	IMC 25-30 media (DT)	IMC>30 media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	288,4 (111,1)	271,6 (105,0)	256,2 (99,7)	0,038	0,011
Proteínas (gr)	96,0 (34,7)	93,2 (33,9)	91,7 (34,6)	0,554	0,289
Lípidos (gr)	104,2 (43,0)	99,9 (38,2)	95,5 (35,2)	0,175	0,062
AG monoinsaturados (gr)	47,5 (19,1)	48,6 (19,1)	46,7 (19,2)	0,703	0,727
AG poliinsaturados (gr)	18,4 (10,0)	17,5 (9,8)	17,3 (8,9)	0,603	0,342
AG saturados (gr)	31,7 (21,1)	28,3 (18,7)	28,2 (20,8)	0,241	0,152
Energía total (Kcal)	2475,7 (881,8)	2357,8 (800,2)	2251,2 (747,3)	0,069	0,021
Energía de carbohidratos	1153,7 (444,3)	1086,3 (420,1)	1024,9 (398,7)	0,038	0,011
Energía de proteínas	384,1 (138,8)	372,8 (135,4)	366,7 (138,2)	0,554	0,289
Energía de lípidos	937,8 (387,4)	898,7 (343,4)	859,6 (316,9)	0,175	0,062
Proporción respecto del aporte energético total (%)					
Hidratos de carbono	46,6	45,8	45,2	0,212	0,081
Proteínas	15,7	15,9	16,4	0,127	0,047
Lípidos	37,7	38,3	38,4	0,669	0,427
AG monoinsaturados	17,6	18,9	19,0	0,040	0,030
AG poliinsaturados	6,5	6,7	6,8	0,654	0,357
AG saturados	11,3	10,4	11,0	0,363	0,631

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Tabla 4.28. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria en relación al sobrepeso y la obesidad en los hombres de la población de Atención Primaria

Variable	IMC<25 media (DT)	IMC 25-30 media (DT)	IMC>30 media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	340,5 (135,7)	313,3 (112,5)	308,4 (119,9)	0,440	0,275
Proteínas (gr)	110,9 (39,7)	111,2 (35,2)	115,4 (40,6)	0,863	0,624
Lípidos (gr)	118,4 (51,9)	113,3 (41,0)	112,7 (33,3)	0,808	0,587
AG monoinsaturados (gr)	50,4 (22,4)	51,7 (19,0)	49,8 (18,1)	0,900	0,894
AG poliinsaturados (gr)	22,1 (11,2)	19,3 (10,2)	21,1 (9,0)	0,386	0,708
AG saturados (gr)	38,1 (23,5)	33,8 (21,5)	35,2 (25,9)	0,647	0,605
Energía total (Kcal)	2871,0 (1078,3)	2717,8 (860,3)	2709,0 (746,8)	0,657	0,463
Energía de carbohidratos	1362,2 (542,9)	1253,1 (450,0)	1233,4 (479,4)	0,440	0,275
Energía de proteínas	443,6 (158,8)	444,7 (140,9)	461,5 (162,4)	0,863	0,624
Energía de lípidos	1065,2 (467,0)	1020,0 (368,7)	1014,1 (299,4)	0,808	0,587
Proporción respecto del aporte energético total (%)					
Hidratos de carbono	47,5	45,7	44,6	0,184	0,078
Proteínas	15,8	16,7	17,1	0,133	0,061
Lípidos	36,7	37,6	38,3	0,630	0,348
AG monoinsaturados	15,7	17,6	16,8	0,143	0,334
AG poliinsaturados	6,9	6,5	6,9	0,687	0,907
AG saturados	12,3	10,7	11,5	0,453	0,614

AG: Ácidos grasos. **p*:** valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.
p:** p de tendencia lineal.

Tabla 4.29. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria en relación al sobrepeso y la obesidad en las mujeres de la población de Atención Primaria

Variable	IMC<25 media (DT)	IMC 25-30 media (DT)	IMC>30 media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	267,5 (92,2)	245,8 (91,6)	241,7 (88,6)	0,087	0,040
Proteínas (gr)	90,1 (30,7)	82,1 (27,8)	85,1 (29,7)	0,147	0,221
Lípidos (gr)	98,5 (37,7)	91,5 (33,9)	90,7 (34,4)	0,217	0,111
AG monoinsaturados (gr)	46,4 (17,6)	46,7 (19,1)	45,9 (19,5)	0,952	0,850
AG poliinsaturados (gr)	16,9 (9,2)	16,4 (9,4)	16,2 (8,6)	0,860	0,588
AG saturados (gr)	29,1 (19,5)	24,9 (15,9)	26,3 (18,8)	0,238	0,262
Energía total (Kcal)	2316,9 (737,0)	2135,1 (674,1)	2123,6 (699,1)	0,085	0,047
Energía de carbohidratos	1070,0 (368,8)	983,0 (366,3)	966,7 (354,4)	0,087	0,040
Energía de proteínas	360,2 (122,8)	328,3 (111,1)	340,3 (118,6)	0,147	0,221
Energía de lípidos	886,7 (339,6)	823,8 (305,3)	816,5 (309,5)	0,217	0,111
Proporción respecto del aporte energético total (%)					
Hidratos de carbono	46,2	45,8	45,3	0,646	0,350
Proteínas	15,7	15,5	16,3	0,176	0,186
Lípidos	38,1	38,7	38,4	0,809	0,762
AG monoinsaturados	18,3	19,9	19,6	0,119	0,099
AG poliinsaturados	6,4	6,8	6,8	0,443	0,276
AG saturados	10,9	10,2	10,8	0,602	0,918

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

4.2.22 Prevalencia de las variantes genéticas estudiadas

4.2.22.1 Prevalencia de genotipos

En las siguientes tablas (4.30, 4.31, 4.32, 4.33) se observa la frecuencia de genotipos en los genes estudiados en la población de Atención Primaria agrupados según la clasificación de funcionalidad del apartado de obesidad poligénica humana.

Tabla 4.30. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación del gasto energético en la población de Atención Primaria

Polimorfismo	Genotipo	Global %	Hombres %	Mujeres %	p
LPL HindIII	+/+	50,2	53,2	48,7	0,347
	+/-	41,1	37,1	43,0	
	-/-	8,7	9,8	8,2	
LPL Ser447Stop	S/S	78,8	79,5	78,4	0,910
	S/X	19,5	19,1	19,8	
	X/X	1,7	1,4	1,8	
UCP1 -3826A/G	A/A	55,7	56,5	55,4	0,870
	A/G	37,7	37,7	37,8	
	G/G	6,5	1,9	4,7	
UCP2 -866G/A	G/G	39,3	38,4	39,8	0,835
	G/A	44,8	44,5	44,9	
	A/A	15,9	17,1	15,3	
RB3 Trp64Arg	T/T	88,7	89,9	88,2	0,719
	T/A	10,5	9,3	11,1	
	A/A	0,8	0,9	0,7	

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

Tabla 4.31. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes en la población de Atención Primaria

Polimorfismo	Genotipo	Global %	Hombres %	Mujeres %	p
Ghrelin Arg51Gln	Arg51Arg	96,2	98,0	95,4	0,395
	Arg51Gln	3,8	2,0	4,6	
	Gln51Gln	0,0	0,0	0,0	
Lep -2548G/A	G/G	20,0	21,8	19,1	0,722
	G/A	53,4	52,1	53,9	
	A/A	26,7	26,1	27,0	
Rlep Q223R	Q/Q	36,3	32,9	38,0	0,148
	Q/R	49,4	49,3	49,4	
	R/R	14,3	17,8	12,6	
NPY Leu7Pro	Leu7Leu	99,8	100	99,8	0,675
	Leu7Pro	0,2	0,0	0,2	
	Pro7Pro	0,0	0,0	0,0	

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

Tabla 4.32. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en la adipogénesis en la población de Atención Primaria

Polimorfismo	Genotipo	Global	Hombres	Mujeres	p
		%	%	%	
PLIN 6209T/C	T/T	43,5	43,3	43,6	0,670
	T/C	44,3	42,7	45,1	
	C/C	12,2	14,0	11,3	
PLIN rs1561726	+/+	100	100	100	-
	+/-	0,0	0,0	0,0	
	-/-	0,0	0,0	0,0	
PLIN 10171A/T	A/A	99,4	98,9	99,6	0,484
	A/T	0,6	1,1	0,4	
	T/T	0,0	0,0	0,0	
PLIN 11482G/A	G/G	68,0	66,2	68,8	0,826
	G/A	27,5	29,3	26,6	
	A/A	4,5	4,5	4,6	
PLIN 13041A/G	A/A	41,5	39,9	42,2	0,652
	A/G	46,3	46,0	46,5	
	G/G	12,2	14,1	11,3	
PLIN 14995A/T	A/A	44,0	46,8	42,7	0,662
	A/T	42,6	39,9	43,9	
	T/T	13,3	13,3	13,4	
PPARGC1 γ +1564G/A	G/G	36,4	39,8	34,8	0,218
	G/A	48,1	47,9	48,2	
	A/A	15,5	12,3	17,0	
PPARGC1 γ +2962A/G	A/A	34,8	32,9	35,7	0,610
	A/G	46,8	46,3	47,1	
	G/G	18,4	20,7	17,3	
PPARG Pro12Ala	Pro12Pro	87,5	87,2	87,7	0,926
	Pro12Ala	11,9	12,3	11,6	
	Ala12Ala	0,6	0,5	0,7	

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

Para facilitar el análisis del gen de la ApoE se agruparon los genotipos portadores del alelo 2 en E2 (2/2 y 2/3), como E3 los homocigotos 3/3, y se agruparon los portadores del alelo 4 en E4 (3/4 y 4/4). Los genotipos 2/4 no se incluyeron en ningún grupo para los posteriores análisis estadísticos.

Tabla 4.33. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en trastornos relacionados con la obesidad en la población de Atención Primaria

Polimorfismo	Genotipo	Global %	Hombres %	Mujeres %	p
ApoE	2/2	0,2	0,0	0,2	0,722
	2/3	8,1	6,5	8,9	
	3/3	75,0	75,0	75,0	
	3/4	14,5	15,7	13,8	
	4/4	1,7	2,3	1,3	
	2/4	0,6	0,2	0,5	
ApoE (agrupado)	E2	9,3	8,1	9,8	0,781
	E3	77,1	77,3	77,0	
	E4	13,6	14,5	13,2	
CETP TaqIB	1/1	38,4	35,5	39,8	0,295
	1/2	48,0	48,1	47,9	
	2/2	13,6	16,4	12,3	
LH -514C/T	1/1	64,7	64,5	64,8	0,252
	1/2	31,7	30,4	32,3	
	2/2	3,7	5,1	2,9	

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.2.22.2 Equilibrio de la ley de Hardy-Weinberg

En la tabla 4.34 se muestra la relación de los polimorfismos estudiados en la población de Atención Primaria y el equilibrio de la ley de Hardy-Weinberg.

Tabla 4.34. Equilibrio de la ley de Hardy-Weinberg en los polimorfismos estudiados en la población de Atención Primaria

Polimorfismo	p
LPL Hind III	0,857
LPL Ser447Stop	0,375
UCP1 -3826A/G	0,919
UCP2 -866G/A	0,188
RB3 Trp64Arg	0,075
Ghrelin Arg51Gln	0,808
Lep -2548G/A	0,065
Rlep Q223R	0,326
NPY Leu7Pro	0,984
PLIN 6209T/C	0,685
PLIN rs1561726	-
PLIN 10171A/T	0,955
PLIN 11482G/A	0,070
PLIN 13041A/G	0,766
PLIN 14995A/T	0,187
PPARGC1 γ +1564G/A	0,889
PPARGC1 γ +2962A/G	0,397
PPARG Pro12Ala	0,448
ApoE	0,111
CETP TaqIB	0,570
LH -514C/T	0,816

4.2.22.3 Frecuencia alélica de las variantes estudiadas

En las siguientes tablas (4.35, 4.36, 4.37, 4.38) se muestra la frecuencia alélica e intervalo de confianza de los polimorfismos estudiados en la población de Atención Primaria según la clasificación de funcionalidad del apartado de obesidad poligénica humana.

Tabla 4.35. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación del gasto energético en la población de Atención Primaria

Polimorfismo	Alelo	Frecuencia alélica (IC 95%)
LPL HindIII	+	0,707 (0,682-0,732)
	-	0,293 (0,268-0,318)
LPL Ser447Stop	S	0,886 (0,869-0,903)
	X	0,114 (0,097-0,131)
UCP1 -3826A/G	A	0,746 (0,722-0,770)
	G	0,254 (0,230-0,278)
UCP2 -866G/A	G	0,617 (0,591-0,643)
	A	0,383 (0,357-0,409)
RB3 Trp64Arg	T	0,940 (0,927-0,953)
	A	0,060 (0,047-0,073)

Tabla 4.36. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes en la población de Atención Primaria

Polimorfismo	Alelo	Frecuencia alélica (IC 95%)
Ghrelin Arg51Gln	51Arg	0,981 (0,970-0,992)
	51Gln	0,019 (0,008-0,030)
Lep -2548G/A	G	0,466 (0,439-0,493)
	A	0,534 (0,507-0,561)
Rlep Q223R	Q	0,610 (0,584-0,636)
	R	0,390 (0,364-0,416)
NPY Leu7Pro	7Leu	0,999 (0,997-1,000)
	7Pro	0,001 (0,000-0,003)

Tabla 4.37. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes implicados en trastornos relacionados con la obesidad en la población de Atención Primaria

Polimorfismo	Genotipo	Frecuencia alélica (IC 95%)
ApoE (agrupado)	E2	0,045 (0,034-0,056)
	E3	0,863 (0,845-0,881)
	E4	0,092 (0,076-0,108)
CETP TaqIB	1	0,624 (0,598-0,650)
	2	0,376 (0,350-0,402)
LH -514C/T	C	0,805 (0,784-0,826)
	T	0,195 (0,174-0,216)

Tabla 4.38. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes implicados en la adipogénesis en la población de Atención Primaria

Polimorfismo	Alelo	Frecuencia alélica (IC 95%)
PLIN 6209T/C	T	0,656 (0,627-0,685)
	C	0,344 (0,315-0,373)
PLIN rs1561726	+	1
	-	0
PLIN 10171A/T	A	0,997 (0,993-1,000)
	T	0,003 (0,000-0,007)
PLIN 11482G/A	G	0,817 (0,793-0,841)
	A	0,183 (0,159-0,207)
PLIN 13041A/G	A	0,646 (0,617-0,675)
	G	0,354 (0,325-0,383)
PLIN 14995A/T	A	0,653 (0,624-0,682)
	T	0,347 (0,318-0,376)
PPARGC1 γ +1564G/A	G	0,604 (0,577-0,631)
	A	0,396 (0,369-0,423)
PPARGC1 γ +2962A/G	A	0,582 (0,552-0,612)
	G	0,418 (0,388-0,448)
PPARG Pro12Ala	12Pro	0,935 (0,922-0,948)
	12Ala	0,065 (0,052-0,078)

4.2.22.4 Prevalencia de genotipos en relación al sobrepeso y la obesidad

En las siguientes tablas (4.39, 4.40, 4.41, 4.42) se observa la frecuencia de genotipos en los genes estudiados en la población de Atención Primaria en relación al sobrepeso y la obesidad, y agrupados según la clasificación de funcionalidad del apartado de obesidad poligénica humana.

Tabla 4.39. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación del gasto energético en relación al sobrepeso y la obesidad en la población de Atención Primaria

Polimorfismo	Genotipo	IMC<25 %	IMC 25-30 %	IMC>30 %	p*	p**
LPL HindIII	+/+	52,1	49,3	51,6	0,283	0,755
	+/-	37,4	45,3	40,4		
	-/-	10,5	5,5	8,1		
LPL Ser447Stop	S/S	77,1	79,2	79,6	0,810	0,486
	S/X	21,5	18,9	19,8		
	X/X	1,3	1,9	0,6		
UCP1 - 3826A/G	A/A	53,2	55,7	56,2	0,670	0,939
	A/G	41,0	38,4	35,2		
	G/G	5,9	5,9	8,6		
UCP2 -866G/A	G/G	36,2	38,9	27,0	0,865	0,661
	G/A	48,0	44,5	49,4		
	A/A	15,8	16,6	13,6		
RB3 Trp64Arg	T/T	92,8	86,0	91,4	0,109	0,706
	T/A	6,3	13,1	8,6		
	A/A	0,9	0,9	0,0		

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal

Tabla 4.40. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes en relación al sobrepeso y la obesidad en la población de Atención Primaria

Polimorfismo	Genotipo	IMC<25 %	IMC 25-30 %	IMC>30 %	p*	p**
Ghrelin Arg51Gln	Arg51Arg	93,2	95,7	98,0	0,525	0,258
	Arg51Gln	6,8	4,3	2,0		
	Gln51Gln	0,0	0,0	0,0		
Lep -2548G/A	G/G	19,6	20,4	23,5	0,887	0,387
	G/A	53,4	55,0	51,9		
	A/A	26,9	24,6	24,7		
Rlep Q223R	Q/Q	33,9	37,8	40,1	0,116	0,109
	Q/R	51,1	44,0	50,6		
	R/R	14,9	18,2	9,3		
NPY Leu7Pro	Leu7Leu	100	99,5	99,8	0,401	0,895
	Leu7Pro	0,0	0,5	0,2		
	Pro7Pro	0,0	0,0	0,0		

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. **p****: p de tendencia lineal

Tabla 4.41. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en la adipogénesis en relación al sobrepeso y la obesidad en la población de Atención Primaria

Polimorfismo	Genotipo	IMC<25 %	IMC 25-30 %	IMC>30 %	p*	p**
PLIN 6209T/C	T/T	39,7	42,3	47,8	0,091	0,920
	T/C	51,3	45,5	36,0		
	C/C	9,0	12,2	16,2		
PLIN rs1561726	+/+	100	100	100	-	-
	+/-	0	0	0		
	-/-	0	0	0		
PLIN 10171A/T	A/A	98,9	100	98,9	0,569	0,995
	A/T	1,1	0,0	1,1		
	T/T	0,0	0,0	0,0		
PLIN 11482G/A	G/G	62,1	71,1	71,2	0,176	0,168
	G/A	31,7	26,2	22,3		
	A/A	6,2	2,7	6,5		
PLIN 13041A/G	A/A	43,4	45,3	34,3	0,382	0,151
	A/G	45,3	42,8	51,8		
	G/G	11,3	11,9	13,9		
PLIN 14995A/T	A/A	43,5	44,4	45,6	0,638	0,644
	A/T	40,3	45,0	39,7		
	T/T	16,2	10,6	14,7		
PPARGC1 γ +1564G/A	G/G	37,6	30,9	38,1	0,464	0,705
	G/A	45,7	53,1	48,1		
	A/A	16,7	15,9	13,8		
PPARGC1 γ +2962A/G	A/A	38,2	36,6	29,7	0,528	0,112
	A/G	45,2	44,6	49,7		
	G/G	16,7	18,9	20,6		
PPARG Pro12Ala	Pro12Pro	90,1	85,2	86,4	0,371	0,148
	Pro12Ala	9,9	13,8	12,3		
	Ala12Ala	0,0	1,0	1,2		

Tabla 4.42. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en trastornos relacionados según el sobrepeso y la obesidad en la población de Atención Primaria

Polimorfismo	Genotipo	IMC<25 %	IMC 25-30 %	IMC>30 %	p*	p**
ApoE	2/2	0,4	0,0	0,0	0,308	0,656
	2/3	4,9	8,1	10,5		
	3/3	77,9	72,5	74,7		
	3/4	15,9	16,1	11,7		
	4/4	0,9	2,4	1,9		
	2/4	0,0	0,9	1,2		
ApoE (agrupado)	E2	5,3	8,1	10,6	0,251	0,113
	E3	77,9	72,9	75,6		
	E4	16,8	19,0	13,8		
CETP TaqIB	1/1	39,3	40,0	38,3	0,934	0,898
	1/2	46,4	45,2	49,4		
	2/2	14,3	14,8	12,3		
LH -514C/T	1/1	62,6	64,8	68,3	0,629	0,424
	1/2	34,7	31,0	28,0		
	2/2	2,7	4,3	3,7		

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal

4.2.22.5 Asociación de las variantes genéticas relacionadas con la obesidad

A continuación se muestran las variantes genéticas en la población de Atención Primaria relacionadas con la obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$):

- Entre los polimorfismos de **genes involucrados en la regulación del gasto energético** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variantes estudiadas y la obesidad.
- Entre los **genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes** se observaron diferencias estadísticamente significativas en el Rlep Q223R, asociándose el alelo R como protector de la obesidad. Este efecto fue observado al agrupar en portadores del alelo Q frente a los homocigotos RR para el total de la muestra ($p=0,015$) (figura 4.31) y para las mujeres ($p=0,046$) (figura 4.33), y al agrupar en portadores del alelo R frente a los homocigotos QQ en los hombres ($p=0,034$) (figura 4.32).

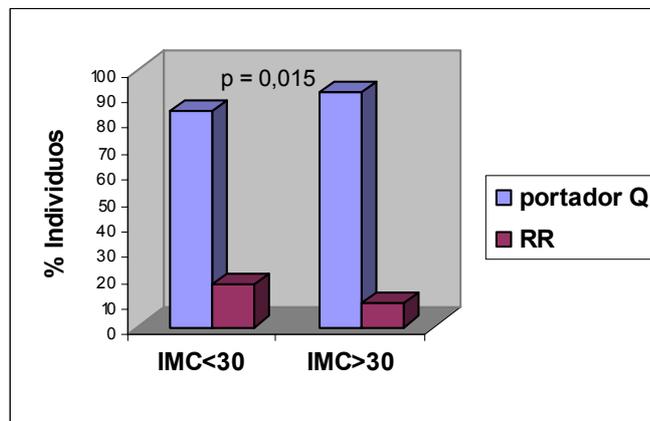


Figura 4.31. Asociación de Rlep Q223R y obesidad en la población de Atención Primaria

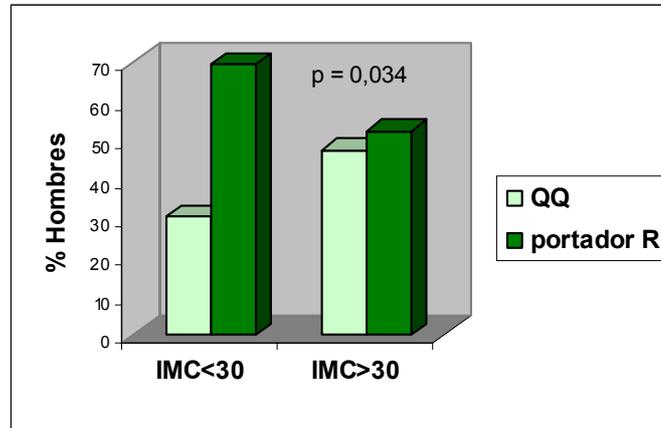


Figura 4.32. Asociación de Rlep Q223R y obesidad en los hombres de la población de Atención Primaria

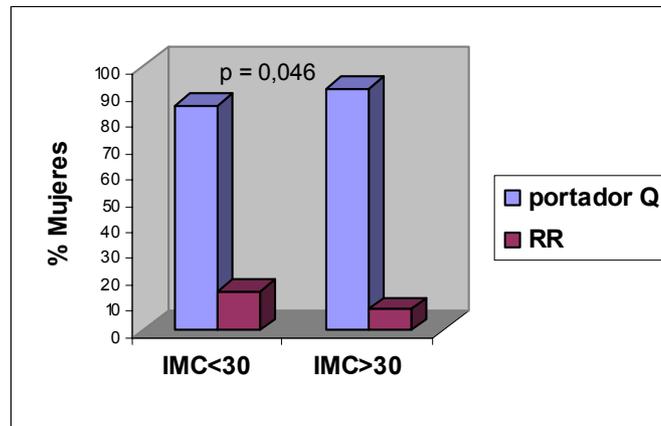


Figura 4.33. Asociación de Rlep Q223R y obesidad en las mujeres de la población de Atención Primaria

Al analizar la asociación del Rlep y la obesidad mediante regresión logística, en el total de la muestra se obtuvo para los homocigotos RR una OR=0,52; IC del 95%: 0,29-0,93 ($p=0,028$), y tras el ajuste por edad y sexo se obtuvo una OR=0,57; IC del 95%: 0,31-1,05 ($p=0,072$); en las mujeres se obtuvo para los homocigotos RR una OR=0,52; IC del 95%: 0,25-1,07 ($p=0,074$), y tras el ajuste por la edad se obtuvo una OR=0,54; IC del 95%: 0,25-1,13 ($p=0,103$); y en los hombres se obtuvo para los portadores del alelo R una OR=0,48; IC del 95%: 0,24-0,98 ($p=0,045$), y tras el ajuste por la edad se obtuvo una OR=0,49; IC del 95%: 0,23-1,03 ($p=0,058$).

- Entre los **genes implicados en la adipogénesis** se observaron diferencias estadísticamente significativas en el PLIN 13041A/G y PPARGC1 γ +2962A/G.

En el PLIN 13041A/G, el ser portador del alelo G se asoció a obesidad. Este efecto fue observado para el total de la muestra al agrupar en homocigotos AA (44,3% no obesos y un 34,3% obesos) y portadores del alelo G (55,7% no obesos y un 65,7% con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ($p=0,029$). Este resultado se representa en la figura 4.34:

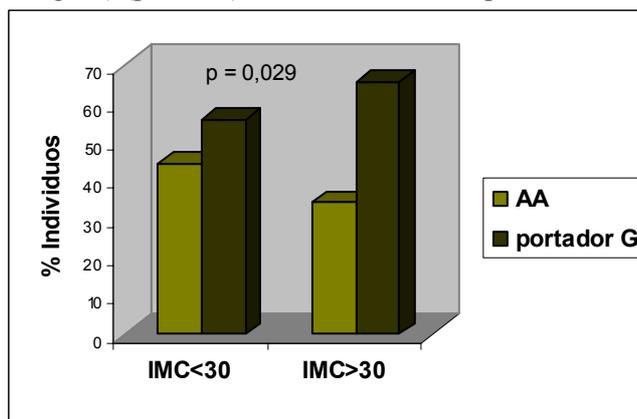


Figura 4.34. Asociación de PLIN 13041A/G y obesidad en la población de Atención Primaria

Al analizar la asociación del PLIN 13041A>G y obesidad mediante regresión logística, en el total de la muestra se obtuvo para los portadores del alelo G una OR=1,53; IC del 95%: 1,01-2,31 ($p=0,047$), y tras el ajuste por edad y sexo se obtuvo una OR=1,50; IC del 95%: 0,97-2,32 ($p=0,069$).

En el $PPARGC1\gamma +2962A/G$, el ser portador del alelo G se asoció a obesidad. Este efecto fue observado en el grupo de las mujeres al agrupar en homocigotos AA (39,8% no obesos y un 27,6% obesos) y portadoras del alelo G (60,2% no obesos y un 72,4% con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ($p=0,015$). Este resultado se representa en la figura 4.35:

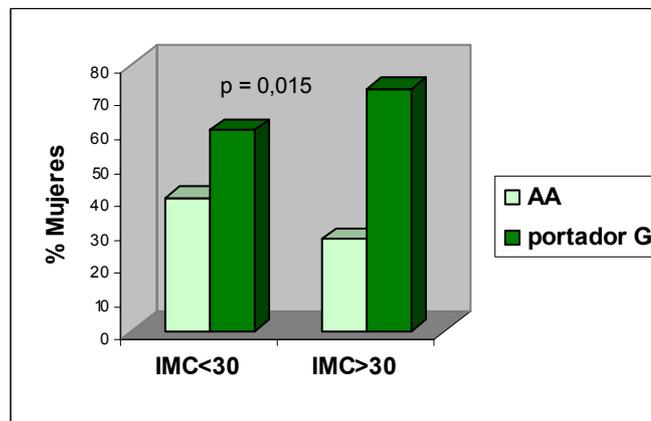


Figura 4.35. Asociación de $PPARGC1\gamma +2962A/G$ y obesidad en las mujeres de la población de Atención Primaria

Al analizar la asociación del $PPARGC1\gamma +2962A/G$ y la obesidad mediante regresión logística, en las mujeres de la muestra se obtuvo para las portadoras del alelo G una $OR=1,74$; IC del 95%: 1,07-2,81 ($p=0,025$), y tras el ajuste por la edad se obtuvo una $OR=1,68$; IC del 95%: 1,01-2,78 ($p=0,045$).

4.2.23 Asociación de las variantes genéticas estudiadas con las medidas antropométricas

En los siguientes apartados se presentan las tablas donde se observa la asociación de los polimorfismos en los distintos genes estudiados con los parámetros antropométricos en la población de Atención Primaria de forma global y por sexo, agrupados dichos genes según la clasificación de funcionalidad establecida en el apartado de obesidad poligénica humana: las variantes genéticas involucradas en la regulación del gasto energético (por este orden de aparición los polimorfismos: LPL Hind III, LPL Ser447Stop, UCP1 -3826A/G, UCP2 -866G/A, y RB3 Trp64Arg), las variantes genéticas relacionadas en la regulación de la ingesta de nutrientes (por este orden de aparición las variantes: Ghrelina Arg51Gln, Lep -2548G/A, y RLep Q223R), y las variantes genéticas implicadas en la adipogénesis (por este orden de aparición los polimorfismos: PLIN 6209T/C, PLIN 11482G/A, PLIN 13041A/G, PLIN 14995A/T, PPARGC1 γ +1564G/A, PPARGC1 γ +2962A/G, y PPARG Pro12Ala).

No se analizó la variante NPY Leu7Pro relacionada en la regulación de la ingesta de nutrientes, ni las variantes PLIN rs1561726 y PLIN 10171A/T implicadas en la adipogénesis por presentar una frecuencia alélica muy baja o nula en esta población estudiada.

Para todas las variantes analizadas se estudiaron las asociaciones con las medidas antropométricas en los tres genotipos o formas alélicas posibles, así como el análisis agrupando en portadores de un alelo en comparación con la forma homocigota del otro alelo.

4.2.23.1 Asociación de las variantes genéticas involucradas en la regulación del gasto energético con parámetros antropométricos

Tabla 4.43. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo LPL HindIII en la población de Atención Primaria

Genotipo		+/+	+/-	-/-	p*	p**
Parámetro		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	78,7 (12,6)	78,3 (14,3)	77,8 (13,3)	0,955	0,794
	Mujeres	67,6 (13,2)	68,0 (13,7)	69,5 (14,0)	0,747	0,452
	Total	71,3 (14,0)	70,8 (14,6)	72,3 (14,2)	0,794	0,671
Talla (m)	Hombres	1,72 (0,07)	1,69 (0,08)	1,73 (0,07)	0,063	0,474
	Mujeres	1,57 (0,08)	1,57 (0,08)	1,57 (0,07)	0,824	0,766
	Total	1,62 (0,10)	1,61 (0,09)	1,62 (0,10)	0,252	0,748
IMC (kg/m ²)	Hombres	26,8 (4,2)	27,3 (4,3)	25,8 (4,0)	0,434	0,400
	Mujeres	27,5 (5,5)	27,6 (5,6)	28,2 (6,3)	0,796	0,507
	Total	27,3 (5,1)	27,5 (5,3)	27,5 (5,7)	0,892	0,822
Cintura (cm)	Hombres	94,6 (10,7)	96,0 (12,5)	94,3 (13,0)	0,751	0,931
	Mujeres	87,3 (15,0)	88,2 (14,8)	88,1 (15,7)	0,851	0,802
	Total	89,7 (14,1)	90,1 (14,6)	90,2 (14,9)	0,944	0,850
Cadera (cm)	Hombres	99,2 (7,9)	100,0 (8,8)	98,7 (9,7)	0,806	0,851
	Mujeres	99,8 (12,9)	100,8 (12,2)	102,9 (12,2)	0,480	0,267
	Total	99,6 (11,5)	100,6 (11,5)	101,4 (11,5)	0,492	0,366
Índice cintura/cadera	Hombres	0,95 (0,08)	0,96 (0,08)	0,95 (0,06)	0,931	0,974
	Mujeres	0,87 (0,08)	0,87 (0,07)	0,85 (0,08)	0,502	0,249
	Total	0,90 (0,09)	0,89 (0,08)	0,89 (0,09)	0,603	0,420

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el polimorfismo de la LPL HindIII no se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo + en comparación con los homocigotos del alelo -, ni en portadores - comparándolos con los homocigotos ++.

Debido a la baja prevalencia encontrada en el polimorfismo LPL Ser447Stop de la forma alélica 447Stop, para el análisis estadístico de este polimorfismo se agrupó la población en homocigotos Ser447Ser y en portadores del alelo 447Stop (tabla 4.44).

Tabla 4.44. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo LPL Ser447Stop en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	Ser447Ser	Portador 447Stop	p*
		media (DT)	media (DT)	
Peso (kg)	Hombres	78,7 (12,1)	77,8 (16,3)	0,702
	Mujeres	67,9 (13,6)	67,6 (12,8)	0,848
	Total	71,3 (14,0)	70,7 (14,7)	0,664
Talla (m)	Hombres	1,71 (0,07)	1,70 (0,09)	0,513
	Mujeres	1,57 (0,07)	1,57 (0,07)	0,970
	Total	1,62 (0,10)	1,61 (0,10)	0,646
IMC (kg/m ²)	Hombres	26,9 (4,1)	26,7 (4,5)	0,787
	Mujeres	27,6 (5,4)	27,6 (6,2)	0,907
	Total	27,4 (5,0)	27,4 (5,7)	0,999
Cintura (cm)	Hombres	95,3 (10,9)	94,0 (13,6)	0,602
	Mujeres	87,3 (14,9)	89,0 (14,9)	0,385
	Total	89,8 (14,2)	90,5 (14,7)	0,669
Cadera (cm)	Hombres	99,6 (7,9)	98,0 (9,8)	0,378
	Mujeres	100,0 (12,6)	101,9 (12,1)	0,264
	Total	99,9 (11,3)	100,8 (11,6)	0,482
Índice cintura/cadera	Hombres	0,96 (0,08)	0,96 (0,08)	0,980
	Mujeres	0,87 (0,08)	0,87 (0,07)	0,975
	Total	0,90 (0,09)	0,90 (0,08)	0,863

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

Tabla 4.45. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo UCP 1 -3826A/G en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/G	G/G	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	79,0 (12,0)	76,2 (14,0)	86,8 (16,1)	0,037	0,062
	Mujeres	68,2 (14,0)	67,3 (12,5)	67,6 (14,8)	0,807	0,816
	Total	71,6 (14,3)	70,2 (13,6)	73,0 (17,3)	0,358	0,555
Talla (m)	Hombres	1,70 (0,08)	1,71 (0,08)	1,74 (0,09)	0,431	0,196
	Mujeres	1,57 (0,07)	1,57 (0,07)	1,58 (0,09)	0,662	0,805
	Total	1,61 (0,10)	1,61 (0,10)	1,62 (0,12)	0,847	0,636
IMC (kg/m ²)	Hombres	27,2 (4,2)	26,0 (4,1)	28,6 (4,0)	0,065	0,282
	Mujeres	27,7 (5,7)	27,5 (5,6)	27,2 (5,4)	0,912	0,676
	Total	27,5 (5,2)	27,1 (5,2)	27,6 (5,1)	0,581	0,932
Cintura (cm)	Hombres	96,3 (12,1)	92,7 (10,6)	98,0 (9,3)	0,131	0,663
	Mujeres	88,0 (14,5)	87,2 (15,1)	88,6 (17,6)	0,850	0,856
	Total	90,5 (14,3)	88,9 (14,1)	91,5 (15,9)	0,393	0,723
Cadera (cm)	Hombres	99,7 (8,6)	98,0 (8,2)	103,0 (6,9)	0,179	0,238
	Mujeres	101,2 (12,1)	99,6 (12,5)	99,4 (15,0)	0,478	0,509
	Total	100,7 (11,2)	99,1 (11,4)	100,5 (13,1)	0,315	0,899
Índice cintura/cadera	Hombres	0,97 (0,09)	0,95 (0,07)	0,95 (0,05)	0,304	0,552
	Mujeres	0,87 (0,07)	0,87 (0,07)	0,89 (0,10)	0,376	0,171
	Total	0,90 (0,09)	0,89 (0,08)	0,91 (0,09)	0,687	0,476

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la UCP 1 al comparar en portadores del alelo A frente a los homocigotos del alelo G se observó una diferencia de peso en el grupo de los hombres (77,8±12,9 vs 86,8±16,1 kg; p=0,029). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo G en comparación con los homocigotos del alelo A.

Tabla 4.46. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo UCP 2 -866G/A en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	77,1 (9,9)	78,2 (13,6)	83,3 (16,9)	0,096	0,033
	Mujeres	68,5 (13,4)	67,8 (13,6)	66,5 (12,8)	0,601	0,315
	Total	71,1 (13,1)	71,1 (14,4)	71,8 (16,2)	0,917	0,818
Talla (m)	Hombres	1,70 (0,08)	1,71 (0,07)	1,73 (0,07)	0,220	0,102
	Mujeres	1,58 (0,07)	1,56 (0,08)	1,58 (0,07)	0,068	0,768
	Total	1,62 (0,10)	1,61 (0,10)	1,63 (0,10)	0,300	0,469
IMC (kg/m ²)	Hombres	26,6 (3,4)	26,9 (4,5)	27,6 (4,7)	0,514	0,250
	Mujeres	27,5 (5,4)	27,9 (6,0)	26,7 (4,)	0,320	0,348
	Total	27,2 (4,9)	27,6 (5,6)	27,0 (4,7)	0,573	0,739
Cintura (cm)	Hombres	93,9 (10,2)	96,3 (12,6)	95,3 (10,1)	0,489	0,639
	Mujeres	88,1 (13,6)	87,9 (16,5)	85,9 (13,2)	0,634	0,359
	Total	89,9 (12,9)	90,5 (15,9)	88,5 (13,1)	0,612	0,483
Cadera (cm)	Hombres	99,2 (7,0)	99,3 (9,4)	100,8 (7,9)	0,730	0,444
	Mujeres	101,2 (11,9)	100,3 (13,2)	98,7 (11,6)	0,466	0,223
	Total	100,6 (10,7)	100,0 (12,2)	99,3 (10,6)	0,696	0,419
Índice cintura/cadera	Hombres	0,95 (0,07)	0,97 (0,08)	0,94 (0,06)	0,177	0,929
	Mujeres	0,87 (0,06)	0,87 (0,08)	0,87 (0,07)	0,844	0,992
	Total	0,89 (0,08)	0,90 (0,09)	0,89 (0,08)	0,407	0,821

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la UCP 2 no se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo G en comparación con los homocigotos del alelo A. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo A frente a los homocigotos del alelo G.

Debido a la baja prevalencia encontrada en el polimorfismo del RB3 de la forma alélica 64Arg, para el análisis estadístico de este polimorfismo se agrupó la población en homocigotos Trp64Trp y en portadores del alelo 64Arg (tabla 4.47).

Tabla 4.47. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo RB3 Trp64Arg en la población de Atención Primaria

Parámetro \ Genotipo	Trp64Trp media (DT)	Portador 64Arg media (DT)	p*	
Peso (kg)	Hombres	78,1 (12,8)	84,0 (15,0)	0,103
	Mujeres	68,0 (13,6)	67,6 (11,0)	0,866
	Total	71,2 (14,2)	71,4 (13,8)	0,921
Talla (m)	Hombres	1,71 (0,08)	1,72 (0,06)	0,558
	Mujeres	1,57 (0,08)	1,57 (0,06)	0,826
	Total	1,62 (0,10)	1,60 (0,09)	0,397
IMC (kg/m ²)	Hombres	26,7 (4,1)	28,3 (4,6)	0,173
	Mujeres	27,6 (5,7)	27,6 (4,8)	0,957
	Total	27,3 (5,2)	27,7 (4,7)	0,558
Cintura (cm)	Hombres	94,9 (11,1)	98,1 (14,9)	0,440
	Mujeres	87,8 (15,2)	87,0 (12,1)	0,737
	Total	90,1 (14,4)	88,8 (13,1)	0,546
Cadera (cm)	Hombres	99,1 (8,2)	103,4 (9,3)	0,154
	Mujeres	100,5 (12,7)	99,9 (10,5)	0,786
	Total	100,0 (11,5)	100,5 (10,3)	0,791
Índice cintura/cadera	Hombres	0,96 (0,08)	0,95 (0,08)	0,676
	Mujeres	0,87 (0,08)	0,87 (0,07)	0,880
	Total	0,90 (0,09)	0,88 (0,07)	0,184

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

4.2.23.2 Asociación de las variantes genéticas involucradas en la regulación de la ingesta de nutrientes con parámetros antropométricos

Debido a la baja prevalencia encontrada en el polimorfismo de la ghrelina de la forma alélica 51Gln con ausencia de homocigotos Gln51Gln, para el análisis estadístico de este polimorfismo se agrupó la población en homocigotos Arg51Arg y en portadores del alelo 51Gln (tabla 4.48).

Tabla 4.48. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo Ghrelina Arg51Gln en la población de Atención Primaria

Parámetro \ Genotipo	Arg51Arg media (DT)	Portador 51Gln media (DT)	p*	
Peso (kg)	Hombres	84,5 (16,0)	78,0 (-)	0,691
	Mujeres	69,3 (13,9)	64,0 (13,8)	0,411
	Total	73,8 (16,1)	66,3 (13,6)	0,265
Talla (m)	Hombres	1,72 (0,08)	1,84 (-)	0,121
	Mujeres	1,57 (0,07)	1,53 (0,09)	0,234
	Total	1,62 (0,10)	1,59 (0,15)	0,457
IMC (kg/m ²)	Hombres	28,5 (4,7)	23,0 (-)	0,255
	Mujeres	28,1 (5,8)	27,3 (6,4)	0,759
	Total	28,2 (5,5)	26,6 (6,0)	0,471
Cintura (cm)	Hombres	98,9 (12,1)	83,0 (-)	0,206
	Mujeres	88,1 (14,4)	75,3 (15,6)	0,136
	Total	91,0 (14,6)	77,3 (13,3)	0,066
Cadera (cm)	Hombres	100,1 (9,7)	97,0 (-)	0,759
	Mujeres	100,8 (12,5)	93,3 (16,5)	0,319
	Total	100,6 (11,8)	94,3 (13,6)	0,296
Índice cintura/cadera	Hombres	0,99 (0,10)	0,86 (-)	0,214
	Mujeres	0,87 (0,08)	0,80 (0,03)	0,151
	Total	0,91 (0,10)	0,82 (0,04)	0,091

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

Tabla 4.49. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo Lep -2548G/A en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	77,6 (15,2)	78,1 (13,0)	79,6 (11,6)	0,661	0,410
	Mujeres	69,3 (14,7)	67,9 (12,3)	67,1 (14,6)	0,534	0,264
	Total	72,1 (15,3)	71,1 (13,4)	70,8 (15,0)	0,736	0,461
Talla (m)	Hombres	1,71 (0,08)	1,71 (0,08)	1,71 (0,06)	0,879	0,625
	Mujeres	1,57 (0,08)	1,58 (0,08)	1,56 (0,07)	0,126	0,430
	Total	1,61 (0,10)	1,62 (0,10)	1,60 (0,10)	0,378	0,395
IMC (kg/m ²)	Hombres	26,7 (4,9)	26,7 (4,0)	27,2 (3,9)	0,757	0,513
	Mujeres	28,2 (5,7)	27,4 (5,3)	27,6 (6,0)	0,540	0,474
	Total	27,7 (5,5)	27,2 (5,0)	27,5 (5,5)	0,634	0,787
Cintura (cm)	Hombres	94,1 (12,4)	95,3 (11,2)	95,5 (11,0)	0,836	0,592
	Mujeres	89,2 (16,2)	87,4 (13,8)	87,6 (15,8)	0,692	0,503
	Total	90,9 (15,1)	89,7 (13,6)	89,8 (15,0)	0,742	0,556
Cadera (cm)	Hombres	98,4 (10,4)	98,8 (7,5)	101,2 (7,4)	0,264	0,142
	Mujeres	101,3 (14,0)	99,7 (11,4)	101,3 (13,4)	0,507	0,995
	Total	100,2 (12,8)	99,4 (10,4)	101,3 (12,0)	0,331	0,494
Índice cintura/cadera	Hombres	0,96 (0,10)	0,96 (0,07)	0,94 (0,08)	0,458	0,431
	Mujeres	0,88 (0,08)	0,87 (0,07)	0,86 (0,08)	0,342	0,188
	Total	0,91 (0,09)	0,90 (0,08)	0,89 (0,09)	0,130	0,057

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la Lep no se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del alelo G. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo G frente a los homocigotos del alelo A.

Tabla 4.50. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo Rlep Q223R en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	Q/Q	Q/R	R/R	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	80,2 (12,6)	76,8 (13,3)	79,3 (13,8)	0,267	0,746
	Mujeres	67,6 (12,4)	68,9 (14,9)	65,3 (9,6)	0,216	0,280
	Total	71,2 (13,7)	71,3 (14,9)	70,8 (13,3)	0,962	0,821
Talla (m)	Hombres	1,70 (0,08)	1,70 (0,07)	1,73 (0,09)	0,289	0,165
	Mujeres	1,57 (0,07)	1,57 (0,07)	1,58 (0,09)	0,750	0,749
	Total	1,61 (0,10)	1,61 (0,10)	1,64 (0,11)	0,079	0,041
IMC (kg/m ²)	Hombres	27,6 (4,2)	26,4 (4,1)	26,5 (4,1)	0,165	0,219
	Mujeres	27,4 (5,2)	28,1 (6,1)	26,4 (4,3)	0,141	0,253
	Total	27,5 (4,9)	27,5 (5,6)	26,5 (4,2)	0,214	0,120
Cintura (cm)	Hombres	96,2 (10,6)	94,7 (12,4)	93,6 (10,3)	0,585	0,322
	Mujeres	87,3 (14,4)	88,6 (15,8)	85,9 (12,9)	0,506	0,574
	Total	89,8 (14,0)	90,4 (15,1)	88,9 (12,4)	0,723	0,642
Cadera (cm)	Hombres	99,7 (7,6)	98,9 (9,2)	99,4 (7,9)	0,859	0,850
	Mujeres	99,8 (11,7)	101,5 (13,8)	98,4 (9,1)	0,262	0,500
	Total	99,8 (10,7)	100,7 (12,6)	98,8 (8,6)	0,404	0,508
Índice cintura/cadera	Hombres	0,97 (0,08)	0,96 (0,08)	0,94 (0,06)	0,443	0,203
	Mujeres	0,87 (0,07)	0,87 (0,08)	0,87 (0,07)	0,988	0,904
	Total	0,90 (0,09)	0,90 (0,09)	0,90 (0,08)	0,970	0,986

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el Rlep no se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo R en comparación con los homocigotos del alelo Q. Al comparar en portadores del alelo Q frente a los homocigotos del alelo R se observó que los individuos RR presentaron mayor altura que los portadores Q ($1,64 \pm 0,11$ vs $1,61 \pm 0,10$ m; $p=0,024$), aunque no se mantuvieron estas diferencias al separar entre sexos.

4.2.23.3 Asociación de las variantes de genes implicados en la adipogénesis con parámetros antropométricos

Tabla 4.51. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 6209T/C en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	T/T	T/C	C/C	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	81,2 (13,8)	75,9 (13,8)	83,8 (10,7)	0,425	0,452
	Mujeres	70,2 (14,0)	67,4 (13,6)	72,2 (12,1)	0,088	0,441
	Total	73,4 (14,8)	70,0 (14,2)	76,7 (12,8)	0,103	0,138
Talla (m)	Hombres	1,72 (0,07)	1,69 (0,08)	1,74 (0,06)	0,017	0,248
	Mujeres	1,57 (0,08)	1,57 (0,07)	1,58 (0,07)	0,692	0,394
	Total	1,61 (0,10)	1,61 (0,09)	1,64 (0,10)	0,076	0,048
IMC (kg/m ²)	Hombres	27,5 (4,3)	26,4 (4,2)	27,7 (3,7)	0,291	0,833
	Mujeres	28,6 (5,9)	27,3 (5,6)	29,0 (4,8)	0,102	0,751
	Total	28,3 (5,5)	27,0 (5,2)	28,5 (4,4)	0,236	0,809
Cintura (cm)	Hombres	96,2 (11,4)	94,6 (11,8)	100,8 (11,8)	0,214	0,205
	Mujeres	90,9 (15,3)	86,9 (15,2)	92,0 (13,5)	0,082	0,739
	Total	92,3 (14,6)	89,3 (14,6)	94,9 (13,5)	0,144	0,304
Cadera (cm)	Hombres	101,0 (9,7)	98,6 (7,6)	101,6 (7,9)	0,303	0,816
	Mujeres	103,8 (13,2)	99,8 (12,4)	103,0 (11,4)	0,152	0,760
	Total	103,1 (12,4)	99,4 (11,1)	102,6 (10,3)	0,315	0,789
Índice cintura/cadera	Hombres	0,96 (0,08)	0,96 (0,07)	0,99 (0,09)	0,290	0,129
	Mujeres	0,87 (0,08)	0,87 (0,07)	0,89 (0,07)	0,323	0,274
	Total	0,89 (0,09)	0,90 (0,08)	0,92 (0,09)	0,119	0,147

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 6209T>C al comparar en portadores del alelo T frente a los homocigotos del alelo C se observaron diferencias estadísticamente significativas en el total de la muestra en la talla (1,61±0,10 vs 1,64±0,10 m; p=0,025). No se observaron diferencias

estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo C en comparación con los homocigotos TT.

Tabla 4.52. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 11482G/A en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	79,2 (13,7)	78,1 (14,6)	82,3 (10,6)	0,745	0,571
	Mujeres	70,1 (14,4)	66,2 (12,0)	69,6 (15,9)	0,097	0,894
	Total	72,6 (14,8)	70,1 (14,0)	73,5 (15,5)	0,226	0,796
Talla (m)	Hombres	1,70 (0,07)	1,71 (0,09)	1,70 (0,06)	0,978	0,836
	Mujeres	1,57 (0,08)	1,57 (0,07)	1,60 (0,07)	0,193	0,097
	Total	1,61 (0,10)	1,61 (0,10)	1,63 (0,08)	0,533	0,263
IMC (kg/m ²)	Hombres	27,1 (4,3)	26,6 (4,2)	28,5 (4,4)	0,552	0,400
	Mujeres	28,4 (5,9)	27,1 (5,4)	27,0 (5,6)	0,161	0,347
	Total	28,1 (5,5)	27,0 (5,1)	27,5 (5,4)	0,159	0,618
Cintura (cm)	Hombres	95,8 (11,5)	94,7 (11,4)	101,3 (14,4)	0,397	0,239
	Mujeres	90,6 (15,4)	85,7 (14,1)	86,9 (16,9)	0,071	0,354
	Total	92,0 (14,6)	88,7 (13,9)	91,3 (17,2)	0,168	0,830
Cadera (cm)	Hombres	100,2 (8,8)	99,1 (7,8)	99,9 (8,9)	0,822	0,911
	Mujeres	102,8 (13,1)	99,1 (11,9)	102,4 (13,1)	0,127	0,902
	Total	102,1 (12,1)	99,1 (10,7)	101,6 (11,8)	0,094	0,844
Índice cintura/cadera	Hombres	0,96 (0,08)	0,95 (0,07)	1,02 (0,13)	0,169	0,068
	Mujeres	0,88 (0,08)	0,86 (0,07)	0,84 (0,08)	0,094	0,075
	Total	0,90 (0,09)	0,89 (0,08)	0,90 (0,12)	0,811	0,869

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 11482G>A agrupando en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del alelo G se observaron en el grupo de las mujeres diferencias estadísticamente significativas en el peso (66,7±12,6 vs 70,1±14,4 kg; p=0,049), en el perímetro de cintura (85,9±14,6 vs 90,6±15,4 cm; p=0,040), y en el índice cintura/cadera (0,86±0,07 vs 0,88±0,08; p=0,022). Mientras que al comparar en portadores del alelo G

frente a los homocigotos del alelo A no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ningún grupo.

Tabla 4.53. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 13041A/G en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/G	G/G	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	76,7 (12,7)	79,9 (13,4)	85,3 (16,5)	0,064	0,022
	Mujeres	67,7 (14,2)	69,1 (13,0)	73,1 (13,4)	0,094	0,030
	Total	70,3 (14,3)	72,4 (14,0)	77,0 (15,4)	0,008	0,002
Talla (m)	Hombres	1,71 (0,08)	1,70 (0,07)	1,73 (0,07)	0,313	0,365
	Mujeres	1,57 (0,07)	1,57 (0,08)	1,59 (0,07)	0,318	0,354
	Total	1,61 (0,10)	1,61 (0,10)	1,63 (0,10)	0,220	0,213
IMC (kg/m ²)	Hombres	26,1 (3,9)	27,5 (4,2)	28,3 (4,3)	0,063	0,048
	Mujeres	27,4 (5,5)	28,3 (5,8)	29,3 (6,1)	0,147	0,076
	Total	27,0 (5,1)	28,1 (5,4)	29,0 (5,6)	0,024	0,016
Cintura (cm)	Hombres	94,0 (11,4)	96,2 (11,9)	100,8 (9,8)	0,171	0,064
	Mujeres	87,7 (14,5)	89,7 (15,6)	92,1 (14,7)	0,310	0,155
	Total	89,4 (14,0)	91,7 (14,8)	94,7 (13,9)	0,084	0,034
Cadera (cm)	Hombres	98,1 (9,2)	100,5 (7,8)	103,5 (8,0)	0,106	0,046
	Mujeres	100,4 (12,9)	102,0 (12,4)	106,0 (10,8)	0,094	0,030
	Total	99,8 (12,0)	101,5 (11,2)	105,3 (10,0)	0,020	0,006
Índice cintura/cadera	Hombres	0,96 (0,09)	0,96 (0,07)	0,97 (0,07)	0,749	0,554
	Mujeres	0,87 (0,08)	0,88 (0,08)	0,87 (0,07)	0,749	0,688
	Total	0,90 (0,09)	0,90 (0,08)	0,90 (0,09)	0,924	0,884

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 13041A>G agrupando en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del alelo G se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis en el conjunto de la población en el peso (71,4±14,2 vs 77,0±15,4 kg; p=0,006) y en el perímetro de la cadera (100,7±11,6 vs 105,3±10,0 cm; p=0,015), en el grupo de los hombres en el peso (78,4±13,1 vs 85,3±16,5 kg; p=0,048), y en las mujeres en

el peso ($68,4 \pm 13,6$ vs $73,1 \pm 13,4$ kg; $p=0,045$) y en el perímetro de la cadera ($101,2 \pm 12,6$ vs $106,0 \pm 10,8$ cm; $p=0,048$). Al comparar en portadores del alelo G frente a los homocigotos del alelo A se observaron diferencias estadísticamente significativas en el conjunto de la población en el peso ($70,3 \pm 14,3$ vs $73,4 \pm 14,4$ kg; $p=0,027$), en el perímetro de la cadera ($99,8 \pm 12,0$ vs $102,3 \pm 11,1$ cm; $p=0,041$) y el IMC ($27,0 \pm 5,1$ vs $28,3 \pm 5,4$ kg/m²; $p=0,012$) y en el grupo de los hombres en el IMC ($26,1 \pm 3,9$ vs $27,7 \pm 4,2$ kg/m²; $p=0,025$).

Tabla 4.54. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 14995A/T en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/T	T/T	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	81,3 (14,9)	77,4 (13,6)	81,0 (10,9)	0,295	0,932
	Mujeres	69,0 (14,2)	69,2 (13,0)	69,4 (14,8)	0,989	0,899
	Total	72,7 (15,4)	71,7 (13,7)	73,1 (14,7)	0,737	0,838
Talla (m)	Hombres	1,72 (0,07)	1,70 (0,08)	1,72 (0,07)	0,321	0,971
	Mujeres	1,57 (0,07)	1,57 (0,08)	1,57 (0,07)	0,907	0,712
	Total	1,62 (0,10)	1,61 (0,10)	1,61 (0,10)	0,918	0,931
IMC (kg/m ²)	Hombres	27,4 (4,5)	26,7 (4,2)	27,4 (3,7)	0,635	0,967
	Mujeres	28,0 (5,8)	28,1 (5,4)	28,4 (6,8)	0,919	0,683
	Total	27,8 (5,5)	27,7 (5,1)	28,1 (6,0)	0,852	0,738
Cintura (cm)	Hombres	96,2 (12,2)	95,1 (11,1)	100,9 (10,9)	0,304	0,218
	Mujeres	89,2 (15,5)	89,4 (15,4)	88,0 (15,0)	0,905	0,703
	Total	91,1 (15,0)	91,1 (14,5)	91,5 (15,1)	0,984	0,861
Cadera (cm)	Hombres	100,1 (9,7)	99,5 (8,2)	102,4 (6,6)	0,578	0,414
	Mujeres	101,4 (13,3)	102,7 (12,5)	100,8 (12,3)	0,674	0,836
	Total	101,0 (12,4)	101,7 (11,4)	101,3 (11,0)	0,881	0,903
Índice cintura/cadera	Hombres	0,96 (0,09)	0,96 (0,07)	0,98 (0,08)	0,524	0,382
	Mujeres	0,88 (0,08)	0,87 (0,07)	0,87 (0,07)	0,604	0,613
	Total	0,90 (0,09)	0,89 (0,08)	0,90 (0,09)	0,789	0,955

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

6209T>C, rs1561726, 10171A>T, 11482G>A, 13041A>G y 14995A>T

En el PLIN 14995A>T no se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del TT. Ni se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo T frente a los homocigotos del AA.

Tabla 4.55. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PPARGC1 γ +1564G/A en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	79,3 (12,7)	77,8 (13,9)	77,6 (11,8)	0,734	0,584
	Mujeres	66,7 (13,4)	68,9 (13,8)	67,3 (12,3)	0,298	0,731
	Total	70,9 (14,2)	71,7 (14,4)	69,9 (12,9)	0,513	0,561
Talla (m)	Hombres	1,70 (0,08)	1,71 (0,08)	1,72 (0,08)	0,728	0,495
	Mujeres	1,57 (0,08)	1,57 (0,07)	1,58 (0,07)	0,628	0,384
	Total	1,61 (0,10)	1,62 (0,10)	1,61 (0,10)	0,806	0,944
IMC (kg/m ²)	Hombres	27,4 (4,3)	26,5 (4,3)	26,2 (3,0)	0,367	0,272
	Mujeres	27,3 (5,6)	27,9 (5,6)	27,3 (5,5)	0,501	0,998
	Total	27,3 (5,2)	27,3 (5,2)	27,3 (5,2)	0,750	0,666
Cintura (cm)	Hombres	96,8 (10,6)	93,7 (12,0)	94,7 (11,7)	0,298	0,488
	Mujeres	87,8 (15,3)	87,5 (14,4)	88,9 (15,4)	0,825	0,640
	Total	90,7 (14,5)	89,4 (14,0)	90,3 (14,7)	0,610	0,820
Cadera (cm)	Hombres	100,0 (8,3)	98,8 (8,6)	98,7 (8,1)	0,706	0,588
	Mujeres	100,5 (12,5)	100,7 (12,4)	99,6 (12,9)	0,847	0,632
	Total	100,4 (11,3)	100,1 (11,4)	99,4 (11,9)	0,823	0,534
Índice cintura/cadera	Hombres	0,97 (0,09)	0,95 (0,07)	0,96 (0,07)	0,248	0,558
	Mujeres	0,87 (0,08)	0,87 (0,07)	0,89 (0,07)	0,134	0,112
	Total	0,90 (0,10)	0,90 (0,08)	0,91 (0,08)	0,231	0,807

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del alelo G. Al comparar en portadores del alelo G frente a los homocigotos del alelo A, se encontraron

diferencias en el ICC de las mujeres (ICC de $0,89 \pm 0,07$ en AA y de $0,87 \pm 0,07$ en portadoras del alelo G; $p=0,050$).

Tabla 4.56. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PPARGC1y +2962A/G en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/G	G/G	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	77,4 (14,0)	77,4 (13,0)	82,8 (14,1)	0,123	0,072
	Mujeres	66,5 (12,2)	69,4 (14,9)	68,9 (13,1)	0,184	0,261
	Total	69,7 (13,7)	71,8 (14,8)	73,8 (15,0)	0,068	0,024
Talla (m)	Hombres	1,70 (0,07)	1,70 (0,08)	1,72 (0,09)	0,698	0,547
	Mujeres	1,57 (0,07)	1,56 (0,07)	1,58 (0,08)	0,295	0,355
	Total	1,61 (0,09)	1,60 (0,10)	1,61 (0,10)	0,145	0,129
IMC (kg/m ²)	Hombres	26,6 (4,4)	26,8 (4,5)	28,1 (3,9)	0,254	0,124
	Mujeres	27,2 (5,4)	28,5 (6,0)	27,7 (5,2)	0,136	0,520
	Total	27,0 (5,1)	28,0 (5,6)	27,9 (4,8)	0,161	0,204
Cintura (cm)	Hombres	95,8 (11,5)	93,7 (12,1)	97,9 (9,6)	0,238	0,424
	Mujeres	85,3 (13,7)	89,1 (15,8)	88,8 (14,4)	0,103	0,142
	Total	88,4 (13,9)	90,5 (14,9)	91,8 (13,7)	0,177	0,079
Cadera (cm)	Hombres	98,4 (7,8)	99,0 (8,6)	102,7 (8,4)	0,072	0,030
	Mujeres	98,1 (11,2)	101,9 (13,4)	100,9 (12,5)	0,052	0,166
	Total	98,2 (10,3)	101,0 (12,2)	101,5 (11,3)	0,030	0,031
Índice cintura/cadera	Hombres	0,97 (0,09)	0,95 (0,07)	0,95 (0,06)	0,162	0,285
	Mujeres	0,87 (0,07)	0,87 (0,07)	0,88 (0,08)	0,607	0,318
	Total	0,90 (0,09)	0,90 (0,08)	0,90 (0,08)	0,594	0,683

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Al realizar el análisis agrupando en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos GG, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el peso de los hombres ($77,4 \pm 13,4$ kg en portadores A y $82,8 \pm 14,1$ kg en los GG; $p=0,040$) y en el perímetro de la cadera en varones ($98,7 \pm 8,2$ cm en portadores A y $102,7 \pm 8,4$ cm en los GG; $p=0,024$). Al comparar los portadores del alelo G frente a los homocigotos AA, se

observaron diferencias en el peso de la población total ($72,4 \pm 14,8$ kg en portadores G y $69,7 \pm 13,7$ kg en AA; $p=0,044$), y en el perímetro de cadera ($101,2 \pm 11,9$ cm en portadores G y $98,2 \pm 10,3$ cm en las AA; $p=0,018$). En el grupo de mujeres se observaron diferencias en los perímetros de cadera ($101,7 \pm 13,1$ cm en portadoras G y $98,1 \pm 11,2$ cm en las AA; $p=0,018$) y de la cintura ($89,0 \pm 15,4$ cm en portadoras G y $85,3 \pm 13,7$ cm en las AA; $p=0,033$).

Debido a la baja prevalencia encontrada de la forma alélica 12Ala, para el análisis estadístico de este polimorfismo se agrupó la población en homocigotos Pro12Pro y en portadores del alelo 12Ala (tabla 4.57).

Tabla 4.57. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PPARG Pro12Ala en la población de Atención Primaria

Parámetro \ Genotipo	Genotipo	Pro12Pro media (DT)	Portador 12Ala media (DT)	p*
Peso (kg)	Hombres	78,5 (13,5)	78,6 (9,4)	0,989
	Mujeres	67,5 (13,2)	69,9 (14,5)	0,232
	Total	71,0 (14,3)	72,4 (13,8)	0,415
Talla (m)	Hombres	1,71 (0,08)	1,72 (0,09)	0,590
	Mujeres	1,57 (0,07)	1,57 (0,07)	0,650
	Total	1,61 (0,10)	1,61 (0,10)	0,761
IMC (kg/m^2)	Hombres	26,9 (4,3)	26,7 (3,4)	0,853
	Mujeres	27,4 (5,6)	28,4 (5,7)	0,216
	Total	27,3 (5,2)	27,9 (5,1)	0,289
Cintura (cm)	Hombres	95,5 (11,5)	93,3 (10,3)	0,443
	Mujeres	87,5 (15,1)	89,0 (14,3)	0,532
	Total	90,0 (14,5)	90,2 (13,3)	0,911
Cadera (cm)	Hombres	99,4 (8,3)	99,6 (8,1)	0,923
	Mujeres	100,1 (12,5)	101,8 (12,6)	0,397
	Total	99,9 (11,4)	101,2 (11,6)	0,399
Índice cintura/cadera	Hombres	0,96 (0,08)	0,94 (0,06)	0,203
	Mujeres	0,87 (0,08)	0,87 (0,08)	0,906
	Total	0,90 (0,09)	0,89 (0,08)	0,460

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

Aunque la LH -514C/T está incluida en los polimorfismos de genes implicados en trastornos asociados con la obesidad, sobre todo en niveles de lípidos plasmáticos, también se analizó su estudio con los parámetros antropométricos, ya que como mencionados en el apartado 1.7, en algunos estudios también se ha descrito su asociación directa con la obesidad.

En el total de la población se observó un aumento del índice de cintura/cadera en los sujetos T/T ($p=0,054$; p de tendencia lineal= $0,023$), estos resultados se muestran en la figura 4.36:

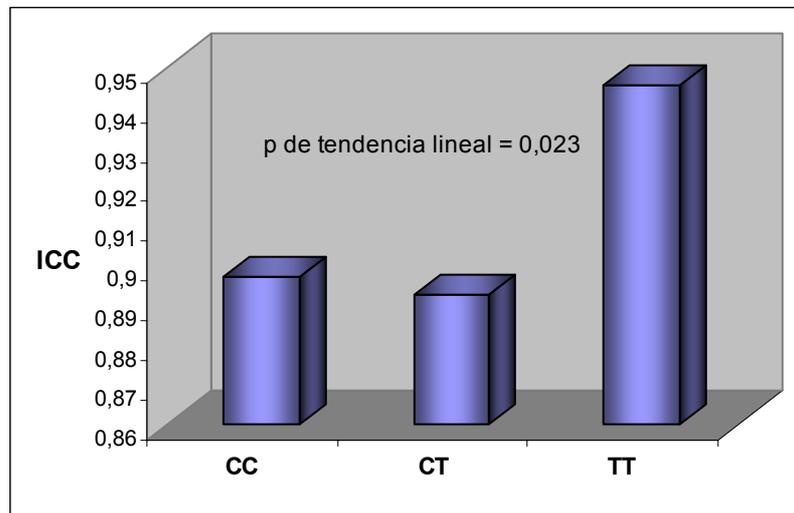


Figura 4.36. Índice cintura/cadera según la variante alélica del polimorfismo LH-514 C/T en el total de la población de Atención Primaria

Al analizar la asociación de la LH y el ICC (tener un $ICC > 1$) mediante regresión logística, en el total de la muestra se obtuvo para los homocigotos TT una $OR=2,96$; IC del 95%: 0,93-9,46 ($p=0,068$), y tras el ajuste por edad y sexo se obtuvo una $OR=2,12$; IC del 95%: 0,59-7,69 ($p=0,253$).

Además en los homocigotos T/T del grupo de los hombres se observó un aumento del IMC ($p=0,018$; p de tendencia lineal= $0,012$), del perímetro de cintura ($p=0,023$; p de tendencia lineal= $0,043$) y del índice de cintura/cadera ($p=0,043$; p de tendencia lineal= $0,048$), a continuación se muestran estos resultados en las figuras 4.37, 4.38 y 4.39:

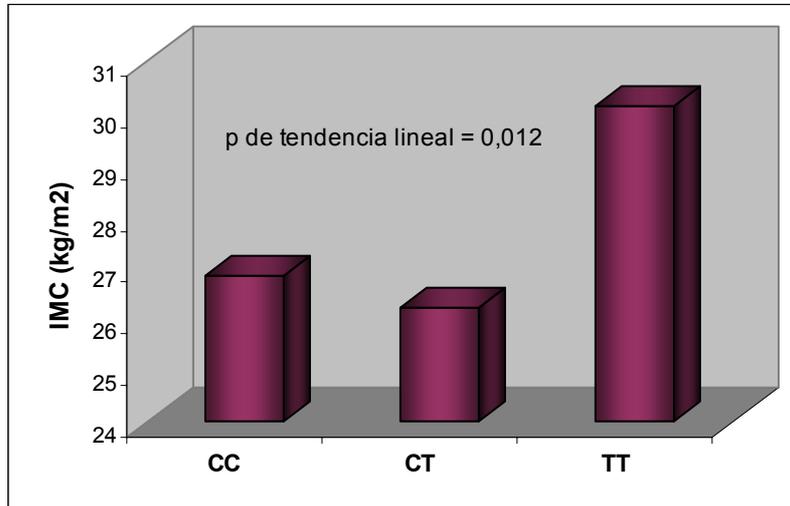


Figura 4.37. Índice de Masa Corporal según la variante alélica del polimorfismo LH -514 C/T en los hombres de la población de Atención Primaria

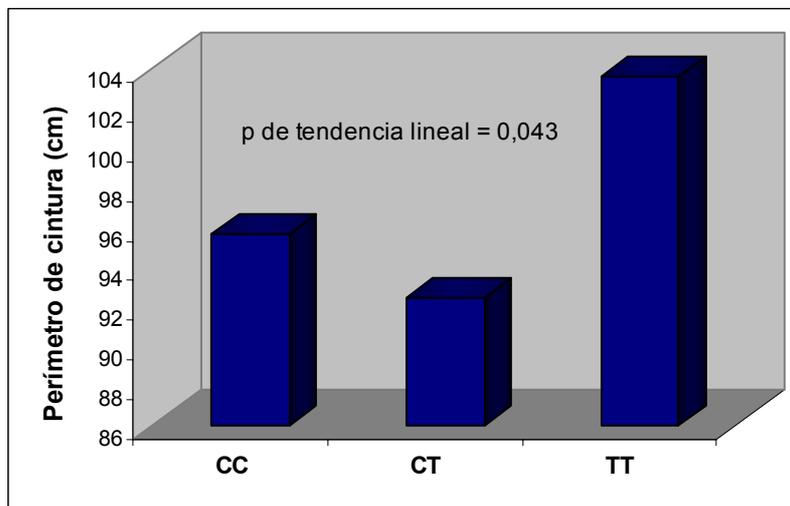


Figura 4.38. Perímetro de cintura según la variante alélica del polimorfismo LH -514 C/T en los hombres de la población de Atención Primaria

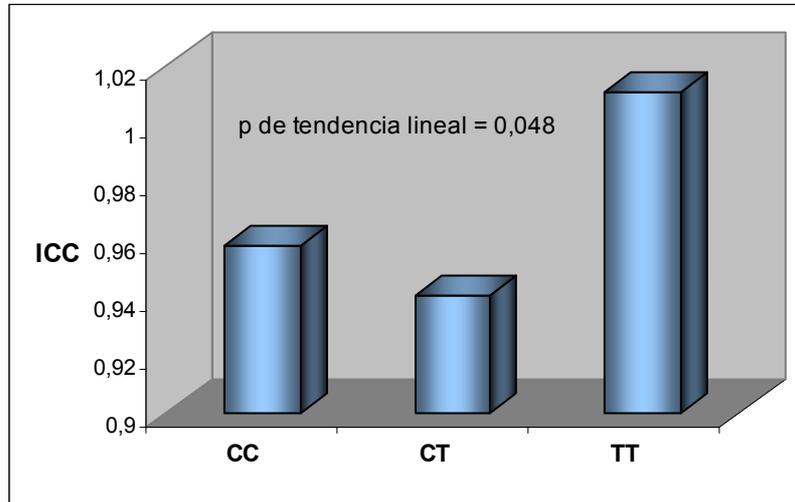


Figura 4.39. Índice cintura/cadera según la variante alélica del polimorfismo LH-514 C/T en los hombres de la población de Atención Primaria

Al analizar la asociación de la LH y la obesidad mediante regresión logística, en los hombres de la muestra se obtuvo para los homocigotos TT una OR=3,33; IC del 95%: 0,96-11,56 ($p=0,058$), y tras el ajuste por la edad se obtuvo una OR=2,96; IC del 95%: 0,82-10,72 ($p=0,097$).

Al analizar la asociación de la LH y el ICC (tener un $ICC > 1$) mediante regresión logística, en los hombres de la muestra se obtuvo para los homocigotos TT una OR=3,32; IC del 95%: 0,84-13,20 ($p=0,089$), y tras el ajuste por la edad se obtuvo una OR=3,01; IC del 95%: 0,70-12,93 ($p=0,138$).

4.2.24 Asociación de las variantes genéticas con parámetros bioquímicos

En los siguientes apartados se presentan las tablas donde se observa la asociación de los polimorfismos en los distintos genes estudiados con los parámetros bioquímicos analizados (glucemia, perfil lipídico y uricemia) en la población de Atención Primaria de forma global y por sexo, agrupados dichos genes según la clasificación de funcionalidad establecida en el apartado de obesidad poligénica humana: las variantes genéticas involucradas en la regulación del gasto energético (por este orden de aparición los polimorfismos: LPL Hind III, LPL Ser447Stop, UCP1 -3826A/G, UCP2 -866G/A, y RB3 Trp64Arg), las variantes genéticas relacionadas en la regulación de la ingesta de nutrientes (por este orden de aparición las variantes: Ghrelina Arg51Gln, Lep -2548G/A, y RLep Q223R), las variantes genéticas implicadas en la adipogénesis (por este orden de aparición los polimorfismos: PLIN 6209T/C, PLIN 11482G/A, PLIN 13041A/G, PLIN 14995A/T, PPARGC1 γ +1564G/A, PPARGC1 γ +2962A/G, y PPARG Pro12Ala), y los polimorfismos en genes implicados en trastornos asociados con la obesidad (por este orden: ApoE, CETP TaqIB, y LH -514C/T).

No se analizó la variante NPY Leu7Pro relacionada en la regulación de la ingesta de nutrientes, ni las variantes PLIN rs1561726 y PLIN 10171A/T implicadas en la adipogénesis por presentar una frecuencia alélica muy baja o nula en esta población estudiada.

Para todas las variantes analizadas se estudiaron las asociaciones con las medidas antropométricas en los tres genotipos o formas alélicas posibles, así como el análisis agrupando en portadores de un alelo en comparación con la forma homocigota del otro alelo.

4.2.24.1 Asociación de las variantes genéticas involucradas en la regulación del gasto energético con parámetros bioquímicos

Tabla 4.58. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo LPL HindIII en la población de Atención Primaria

Genotipo		+/+	+/-	-/-	p*	p**
Parámetro		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	212,5 (42,0)	205,7 (38,0)	204,1 (47,8)	0,486	0,413
	Mujeres	209,9 (37,0)	209,9 (45,3)	213,4 (43,1)	0,891	0,640
	Total	210,7 (38,7)	208,7 (43,4)	210,1 (44,6)	0,851	0,917
c-HDL (mg/dL)	Hombres	45,4 (8,2)	43,0 (9,1)	48,4 (10,8)	0,083	0,212
	Mujeres	51,4 (11,4)	53,3 (11,3)	51,5 (12,3)	0,373	0,949
	Total	49,2 (10,7)	50,4 (11,7)	50,3 (11,7)	0,536	0,559
c-LDL (mg/dL)	Hombres	141,2 (33,9)	135,4 (30,1)	135,2 (36,1)	0,574	0,517
	Mujeres	135,4 (31,4)	141,9 (39,1)	144,2 (42,1)	0,250	0,257
	Total	137,5 (32,4)	140,1 (36,8)	140,8 (39,7)	0,711	0,577
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	151,4 (89,2)	145,2 (81,3)	137,8 (134,6)	0,340	0,143
	Mujeres	120,2 (67,4)	114,7 (77,0)	109,1 (57,1)	0,379	0,462
	Total	130,5 (76,6)	123,1 (79,2)	119,2 (91,9)	0,179	0,158
Glucemia (mg/dL)	Hombres	109,2 (29,3)	112,0 (40,5)	98,5 (12,7)	0,272	0,185
	Mujeres	102,0 (21,2)	101,6 (24,5)	108,4 (28,9)	0,269	0,133
	Total	104,4 (24,3)	104,5 (30,1)	104,8 (24,6)	0,993	0,908
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,1 (1,3)	5,2 (1,3)	5,4 (1,2)	0,512	0,268
	Mujeres	3,6 (1,0)	3,6 (1,1)	4,1 (1,6)	0,075	0,028
	Total	4,1 (1,3)	4,1 (1,4)	4,6 (1,6)	0,047	0,023

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

El la LPL HindIII no se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando portadores - comparándolos con los homocigotos ++. Al comparar

portadores del alelo + en comparación con los homocigotos --, se observaron diferencias en los niveles plasmáticos de ácido úrico en el conjunto de la población ($4,1 \pm 1,3$ vs $4,6 \pm 1,6$ mg/dL, $p=0,014$) y en el grupo de las mujeres ($3,6 \pm 1,1$ vs $4,1 \pm 1,6$ mg/dL, $p=0,023$).

Debido a la baja prevalencia encontrada en el polimorfismo LPL Ser447Stop de la forma alélica 447Stop, para el análisis estadístico de este polimorfismo se agrupó la población en homocigotos Ser447Ser y en portadores del alelo 447Stop (tabla 4.59).

Tabla 4.59. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo LPL Ser447Stop en la población de Atención Primaria

Genotipo		Ser447Ser	Portador 447Stop	p*
Parámetro		media (DT)	media (DT)	
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	210,9 (41,9)	195,4 (40,4)	0,034
	Mujeres	209,3 (40,5)	213,1 (43,8)	0,433
	Total	209,8 (40,9)	207,7 (43,4)	0,598
c-HDL (mg/dL)	Hombres	44,5 (8,7)	45,8 (10,6)	0,483
	Mujeres	51,8 (11,6)	53,9 (10,3)	0,184
	Total	49,2 (11,2)	51,5 (11,0)	0,078
c-LDL (mg/dL)	Hombres	139,4 (34,0)	124,6 (29,0)	0,040
	Mujeres	138,0 (34,3)	142,6 (41,5)	0,369
	Total	138,5 (34,2)	137,4 (39,0)	0,787
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	150,0 (90,2)	136,8 (90,5)	0,329
	Mujeres	118,4 (72,2)	111,6 (67,3)	0,371
	Total	128,5 (79,7)	119,3 (75,7)	0,182
Glucemia (mg/dL)	Hombres	109,4 (33,4)	108,0 (29,7)	0,804
	Mujeres	102,7 (24,5)	100,0 (17,0)	0,308
	Total	104,8 (27,7)	102,5 (22,1)	0,371
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,1 (1,3)	5,3 (1,4)	0,312
	Mujeres	3,7 (1,1)	3,7 (1,2)	0,963
	Total	4,1 (1,3)	4,2 (1,5)	0,548

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

Tabla 4.60. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo UCP 1 -3826A/G en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/G	G/G	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	212,2 (41,3)	203,3 (41,2)	207,7 (55,1)	0,380	0,739
	Mujeres	212,0 (42,4)	210,0 (39,6)	202,6 (37,9)	0,492	0,243
	Total	212,1 (42,0)	207,9 (40,1)	204,0 (42,6)	0,316	0,243
c-HDL (mg/dL)	Hombres	46,0 (9,0)	44,2 (9,1)	41,4 (7,0)	0,243	0,150
	Mujeres	52,9 (11,2)	51,7 (12,0)	51,8 (8,1)	0,673	0,707
	Total	50,6 (11,0)	49,2 (11,6)	48,4 (9,1)	0,322	0,321
c-LDL (mg/dL)	Hombres	140,2 (32,5)	137,2 (35,0)	125,6 (37,9)	0,452	0,219
	Mujeres	140,0 (37,1)	139,2 (36,0)	135,2 (27,8)	0,868	0,598
	Total	140,1 (35,5)	138,6 (35,6)	132,0 (31,1)	0,522	0,262
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	146,2 (76,6)	149,0 (111,4)	144,7 (83,1)	0,796	0,795
	Mujeres	115,9 (69,5)	118,7 (70,5)	106,8 (71,4)	0,403	0,200
	Total	125,4 (73,0)	128,2 (86,4)	117,5 (75,8)	0,447	0,204
Glucemia (mg/dL)	Hombres	110,3 (36,5)	108,3 (29,7)	106,3 (20,2)	0,883	0,704
	Mujeres	101,7 (20,9)	102,4 (24,4)	108,2 (33,5)	0,350	0,148
	Total	104,4 (27,1)	104,3 (26,3)	107,7 (30,3)	0,743	0,459
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,3 (1,3)	4,9 (1,3)	5,5 (1,1)	0,088	0,559
	Mujeres	3,7 (1,1)	3,7 (1,1)	3,2 (0,8)	0,043	0,012
	Total	4,2 (1,4)	4,0 (1,3)	3,8 (1,4)	0,127	0,097

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la UCP 1 al comparar en portadores del alelo A frente a los homocigotos del alelo G se observaron diferencias en los niveles plasmáticos de ácido úrico en el grupo de las mujeres ($3,7 \pm 1,1$ vs $3,2 \pm 0,8$ mg/dL, $p=0,015$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo G en comparación con los homocigotos del alelo A.

Tabla 4.61. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo UCP 2 -866G/A en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	206,8 (43,8)	208,9 (41,1)	204,9 (39,9)	0,890	0,833
	Mujeres	209,7 (42,0)	211,1 (43,1)	207,2 (32,1)	0,801	0,677
	Total	208,8 (42,5)	210,4 (42,4)	206,5 (34,7)	0,708	0,635
c-HDL (mg/dL)	Hombres	44,4 (8,9)	43,2 (8,2)	48,8 (10,6)	0,038	0,047
	Mujeres	53,1 (11,7)	51,7 (11,1)	51,9 (11,4)	0,635	0,543
	Total	50,0 (11,5)	49,0 (11,0)	50,8 (11,1)	0,448	0,583
c-LDL (mg/dL)	Hombres	135,5 (32,3)	138,0 (35,3)	133,7 (31,5)	0,845	0,820
	Mujeres	139,4 (34,0)	139,0 (40,0)	136,3 (27,1)	0,879	0,621
	Total	138,1 (33,4)	138,7 (38,5)	135,5 (28,4)	0,803	0,601
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	135,5 (90,5)	165,3 (92,3)	133,3 (81,5)	0,014	0,854
	Mujeres	115,5 (70,0)	117,5 (73,4)	115,2 (60,3)	0,895	0,728
	Total	121,7 (77,3)	132,3 (82,6)	121,2 (68,2)	0,162	0,830
Glucemia (mg/dL)	Hombres	108,2 (27,7)	110,8 (34,2)	108,1 (39,9)	0,858	0,995
	Mujeres	101,0 (22,0)	102,0 (21,9)	105,9 (29,0)	0,343	0,146
	Total	103,2 (24,1)	104,7 (26,6)	106,7 (32,9)	0,537	0,276
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,3 (1,3)	5,2 (1,2)	4,9 (1,3)	0,401	0,181
	Mujeres	3,6 (1,0)	3,7 (1,2)	3,7 (1,2)	0,474	0,609
	Total	4,1 (1,4)	4,2 (1,4)	4,1 (1,4)	0,735	0,831

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la UCP 2 se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo G en comparación con los homocigotos del alelo A en los niveles de HDL del grupo de los hombres ($43,8 \pm 8,5$ vs $48,8 \pm 10,6$ mg/dL; $p=0,015$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo A frente a los homocigotos del alelo G.

Debido a la baja prevalencia encontrada en el polimorfismo del RB3 de la forma alélica 64Arg, para el análisis estadístico de este polimorfismo se agrupó la población en homocigotos Trp64Trp y en portadores del alelo 64Arg (tabla 4.62).

Tabla 4.62. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo RB3 Trp64Arg en la población de Atención Primaria

Parámetro \ Genotipo	Genotipo	Trp64Trp media (DT)	Portador 64Arg media (DT)	p*
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	207,8 (42,3)	202,2 (34,2)	0,554
	Mujeres	210,4 (40,3)	208,9 (48,2)	0,814
	Total	209,6 (41,1)	206,9 (44,4)	0,609
c-HDL (mg/dL)	Hombres	44,9 (9,2)	42,8 (6,5)	0,354
	Mujeres	52,2 (11,4)	52,5 (11,0)	0,895
	Total	49,7 (11,3)	49,1 (10,7)	0,682
c-LDL (mg/dL)	Hombres	137,1 (33,9)	133,2 (29,7)	0,639
	Mujeres	137,8 (35,2)	149,5 (41,0)	0,082
	Total	137,6 (34,7)	143,6 (37,9)	0,251
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	148,0 (93,1)	143,0 (64,9)	0,749
	Mujeres	117,9 (69,4)	110,1 (83,2)	0,155
	Total	127,5 (78,9)	120,0 (79,2)	0,309
Glucemia (mg/dL)	Hombres	108,4 (31,6)	113,5 (39,6)	0,492
	Mujeres	102,3 (23,4)	101,2 (21,1)	0,746
	Total	104,2 (26,4)	104,9 (28,3)	0,848
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,2 (1,2)	5,0 (1,7)	0,548
	Mujeres	3,7 (1,1)	3,4 (1,1)	0,043
	Total	4,2 (1,3)	3,9 (1,5)	0,066

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

4.2.24.2 Asociación de las variantes genéticas involucradas en la regulación de la ingesta de nutrientes con parámetros bioquímicos

Debido a la baja prevalencia encontrada en el polimorfismo de la ghrelina de la forma alélica 51Gln (con ausencia de homocigotos Gln51Gln), para el análisis estadístico de este polimorfismo se agrupó la población en homocigotos Arg51Arg y en portadores del alelo 51Gln (tabla 4.63).

Tabla 4.63. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo Ghrelina Arg51Gln en la población de Atención Primaria

Parámetro \ Genotipo	Genotipo	Arg51Arg media (DT)	Portador 51Gln media (DT)	p*
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	212,7 (48,6)	150,0 (-)	0,209
	Mujeres	209,3 (40,8)	233,0 (56,8)	0,217
	Total	210,4 (43,2)	219,2 (61,1)	0,631
c-HDL (mg/dL)	Hombres	44,1 (9,1)	50,0 (-)	0,527
	Mujeres	52,9 (11,7)	58,7 (3,2)	0,403
	Total	50,2 (11,7)	56,5 (5,1)	0,285
c-LDL (mg/dL)	Hombres	139,4 (38,6)	87,2 (-)	0,197
	Mujeres	136,5 (32,5)	168,0 (63,4)	0,121
	Total	137,3 (34,2)	147,8 (65,7)	0,568
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	163,7 (98,1)	64,0 (-)	0,263
	Mujeres	112,8 (57,5)	88,2 (21,1)	0,533
	Total	127,9 (75,2)	84,2 (21,3)	0,227
Glucemia (mg/dL)	Hombres	113,5 (31,4)	89,0 (-)	0,445
	Mujeres	103,4 (21,7)	95,4 (7,5)	0,414
	Total	106,4 (25,2)	94,3 (7,2)	0,247
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	4,7 (1,4)	6,3 (-)	0,248
	Mujeres	3,6 (1,2)	3,9 (0,8)	0,631
	Total	3,9 (1,3)	4,3 (1,3)	0,467

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

Tabla 4.64. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo Lep -2548G/A en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	203,5 (40,7)	210,2 (41,1)	208,9 (45,3)	0,677	0,534
	Mujeres	211,8 (40,3)	211,6 (40,0)	208,6 (43,6)	0,782	0,579
	Total	208,9 (40,5)	211,2 (40,3)	208,7 (44,0)	0,768	0,957
c-HDL (mg/dL)	Hombres	44,2 (9,0)	45,5 (9,4)	44,0 (7,8)	0,649	0,916
	Mujeres	51,0 (11,2)	53,0 (11,1)	51,5 (11,9)	0,401	0,792
	Total	48,3 (10,8)	50,5 (11,1)	49,2 (11,3)	0,221	0,561
c-LDL (mg/dL)	Hombres	134,4 (33,0)	137,4 (34,9)	140,0 (32,2)	0,778	0,479
	Mujeres	142,4 (32,4)	140,6 (35,5)	135,2 (38,5)	0,426	0,249
	Total	139,2 (32,7)	139,6 (35,2)	136,7 (36,6)	0,753	0,603
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	127,7 (86,8)	160,3 (99,4)	134,4 (70,6)	0,080	0,345
	Mujeres	116,2 (62,9)	114,5 (71,3)	124,5 (76,1)	0,445	0,571
	Total	120,3 (72,1)	128,5 (83,4)	127,5 (74,4)	0,631	0,347
Glucemia (mg/dL)	Hombres	100,9 (13,3)	113,5 (35,3)	104,5 (28,5)	0,037	0,543
	Mujeres	101,9 (21,5)	101,9 (19,6)	103,4 (30,0)	0,840	0,644
	Total	101,5 (18,9)	105,4 (25,9)	103,7 (29,5)	0,327	0,455
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,2 (1,3)	5,2 (1,3)	5,0 (1,1)	0,468	0,371
	Mujeres	4,0 (1,2)	3,6 (1,1)	3,7 (1,0)	0,018	0,042
	Total	4,4 (1,4)	4,1 (1,4)	4,1 (1,2)	0,049	0,029

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la Lep al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del alelo G se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ácido úrico en el conjunto de la población ($4,1 \pm 1,3$ vs $4,4 \pm 1,4$ mg/dL; $p=0,014$) y en el grupo de las mujeres ($3,6 \pm 1,1$ vs $4,0 \pm 1,2$ mg/dL; $p=0,006$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo G frente a los homocigotos del alelo A.

Tabla 4.65. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo Rlep Q223R en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	Q/Q	Q/R	R/R	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	215,7 (43,3)	208,9 (42,0)	192,7 (36,4)	0,029	0,008
	Mujeres	214,1 (42,2)	207,9 (40,6)	208,6 (40,2)	0,327	0,397
	Total	214,6 (42,4)	208,2 (41,0)	202,1 (39,3)	0,037	0,016
c-HDL (mg/dL)	Hombres	46,3 (9,6)	44,8 (9,1)	42,6 (7,3)	0,190	0,069
	Mujeres	52,6 (11,9)	51,6 (10,9)	54,1 (11,6)	0,464	0,523
	Total	50,9 (11,6)	49,3 (10,8)	48,4 (11,2)	0,226	0,127
c-LDL (mg/dL)	Hombres	143,2 (32,2)	138,8 (35,6)	125,7 (28,8)	0,074	0,026
	Mujeres	143,4 (34,4)	136,1 (36,2)	139,1 (38,2)	0,259	0,532
	Total	143,4 (33,7)	137,0 (35,9)	132,7 (34,5)	0,071	0,038
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	142,4 (77,0)	151,9 (91,8)	145,2 (108,9)	0,827	0,846
	Mujeres	114,8 (63,5)	120,4 (79,5)	107,4 (51,5)	0,827	0,615
	Total	122,4 (68,5)	130,4 (84,7)	123,1 (82,0)	0,809	0,925
Glucemia (mg/dL)	Hombres	107,2 (29,1)	108,5 (33,6)	111,9 (34,9)	0,782	0,486
	Mujeres	102,4 (23,2)	103,1 (24,9)	96,9 (10,1)	0,198	0,120
	Total	103,8 (25,0)	104,8 (28,0)	102,9 (24,4)	0,802	0,780
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,3 (1,1)	5,0 (1,4)	5,5 (1,3)	0,059	0,292
	Mujeres	3,6 (1,0)	3,7 (1,2)	3,7 (1,2)	0,537	0,557
	Total	4,1 (1,3)	4,1 (1,4)	4,5 (1,5)	0,061	0,023

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el Rlep se observaron diferencias estadísticamente significativas en el conjunto de la población al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo R en comparación con los homocigotos del alelo Q en los niveles de colesterol total ($206,9 \pm 40,6$ vs $214,6 \pm 42,4$ mg/dL; $p=0,024$) y LDL ($136,0 \pm 35,6$ vs $143,4 \pm 33,7$ mg/dL; $p=0,033$). Al comparar en portadores del alelo Q frente a los homocigotos del alelo R se observaron diferencias en los niveles de ácido úrico del conjunto de la población ($4,1 \pm 1,3$ vs $4,5 \pm 1,5$ mg/dL; $p=0,019$), y en el grupo de los hombres en los niveles de colesterol total ($211,6 \pm 42,5$ vs $192,7 \pm 36,4$ mg/dL; $p=0,014$) y LDL ($140,5 \pm 34,3$ vs $125,7 \pm 28,8$ mg/dL; $p=0,029$).

4.2.24.3 Asociación de las variantes de genes implicados en la adipogénesis con parámetros bioquímicos

Tabla 4.66. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 6209T/C en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	T/T	T/C	C/C	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	209,6 (46,1)	204,7 (39,8)	214,5 (38,5)	0,606	0,630
	Mujeres	209,1 (40,5)	205,7 (41,7)	207,7 (37,4)	0,766	0,844
	Total	209,3 (42,2)	205,4 (41,1)	210,3 (37,7)	0,546	0,868
c-HDL (mg/dL)	Hombres	44,4 (9,7)	43,8 (8,1)	43,9 (7,8)	0,945	0,818
	Mujeres	52,4 (11,1)	51,3 (12,0)	50,7 (11,8)	0,726	0,517
	Total	49,7 (11,2)	49,1 (11,5)	47,6 (10,7)	0,548	0,276
c-LDL (mg/dL)	Hombres	136,7 (39,6)	137,0 (30,5)	142,1 (30,1)	0,836	0,572
	Mujeres	134,7 (37,7)	136,6 (34,1)	138,7 (28,3)	0,859	0,612
	Total	135,4 (38,1)	136,7 (32,9)	140,2 (28,8)	0,723	0,422
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	160,2 (113,6)	142,2 (80,1)	173,3 (77,7)	0,226	0,229
	Mujeres	118,2 (66,7)	123,0 (81,3)	116,8 (63,4)	0,983	0,945
	Total	131,2 (86,0)	128,7 (81,2)	138,1 (73,9)	0,467	0,307
Glucemia (mg/dL)	Hombres	111,7 (37,1)	111,9 (38,7)	101,8 (17,5)	0,468	0,258
	Mujeres	105,0 (27,1)	102,3 (24,8)	103,3 (20,3)	0,655	0,711
	Total	107,1 (30,6)	105,2 (30,0)	102,8 (19,2)	0,566	0,309
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,2 (1,2)	5,0 (1,3)	5,2 (1,4)	0,460	0,978
	Mujeres	3,7 (1,1)	3,6 (1,1)	3,7 (1,2)	0,904	0,781
	Total	4,2 (1,4)	4,1 (1,3)	4,3 (1,5)	0,443	0,458

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 6209T>C no se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo T en comparación con los homocigotos del alelo C. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo C frente a los homocigotos del alelo T.

Tabla 4.67. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 11482G/A en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	209,1 (44,7)	205,2 (37,9)	219,6 (29,0)	0,691	0,528
	Mujeres	207,9 (41,6)	210,8 (42,4)	190,6 (28,3)	0,199	0,105
	Total	208,3 (42,5)	209,1 (41,0)	199,4 (31,0)	0,583	0,324
c-HDL (mg/dL)	Hombres	44,6 (9,1)	42,3 (7,9)	44,7 (8,8)	0,505	0,975
	Mujeres	50,5 (11,0)	55,5 (11,9)	47,9 (10,4)	0,009	0,457
	Total	48,7 (10,8)	50,9 (12,3)	46,8 (9,7)	0,201	0,483
c-LDL (mg/dL)	Hombres	139,3 (36,6)	134,5 (29,2)	145,7 (24,9)	0,700	0,661
	Mujeres	135,5 (36,6)	145,1 (35,6)	122,6 (26,7)	0,092	0,248
	Total	136,6 (36,6)	141,4 (33,7)	130,7 (27,7)	0,412	0,507
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	156,3 (104,9)	149,1 (77,7)	148,0 (53,3)	0,929	0,712
	Mujeres	125,5 (79,3)	107,5 (56,8)	91,5 (38,2)	0,118	0,108
	Total	134,6 (88,5)	120,3 (66,5)	108,7 (49,8)	0,361	0,283
Glucemia (mg/dL)	Hombres	114,4 (42,5)	104,1 (18,3)	112,0 (22,6)	0,296	0,866
	Mujeres	104,8 (27,4)	100,7 (18,3)	103,5 (26,6)	0,432	0,847
	Total	107,5 (32,7)	101,8 (18,3)	106,1 (25,3)	0,158	0,817
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,1 (1,2)	5,0 (1,1)	5,3 (0,9)	0,695	0,604
	Mujeres	3,7 (1,1)	3,7 (1,1)	3,8 (1,0)	0,913	0,798
	Total	4,1 (1,3)	4,1 (1,3)	4,3 (1,2)	0,768	0,478

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 11482G>A al agrupar en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos GG se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de las mujeres en los niveles de HDL ($54,3 \pm 11,9$ vs $50,5 \pm 11,0$ mg/dL; $p=0,023$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo G frente a los homocigotos AA.

Tabla 4.68. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 13041A/G en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/G	G/G	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	206,3 (42,5)	203,5 (42,9)	228,2 (39,8)	0,063	0,043
	Mujeres	209,0 (42,9)	208,5 (40,6)	204,4 (41,5)	0,825	0,542
	Total	208,2 (42,7)	207,0 (41,3)	212,8 (42,1)	0,646	0,463
c-HDL (mg/dL)	Hombres	44,0 (9,1)	42,4 (7,8)	47,9 (8,4)	0,052	0,091
	Mujeres	51,4 (11,6)	52,2 (11,6)	52,0 (11,0)	0,883	0,818
	Total	49,2 (11,4)	48,9 (11,4)	50,1 (10,1)	0,817	0,612
c-LDL (mg/dL)	Hombres	138,0 (34,2)	130,8 (35,1)	147,3 (33,3)	0,201	0,333
	Mujeres	138,5 (36,8)	138,3 (36,2)	129,0 (32,4)	0,468	0,239
	Total	138,4 (36,0)	135,9 (36,3)	137,1 (33,7)	0,843	0,839
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	147,5 (97,3)	158,2 (96,2)	171,2 (87,5)	0,334	0,174
	Mujeres	120,9 (73,4)	119,3 (74,2)	115,4 (70,6)	0,836	0,552
	Total	128,7 (81,8)	130,9 (83,2)	134,9 (80,8)	0,869	0,632
Glucemia (mg/dL)	Hombres	106,6 (37,7)	113,1 (39,0)	115,9 (19,9)	0,468	0,306
	Mujeres	100,6 (17,7)	105,0 (28,0)	107,2 (25,4)	0,156	0,120
	Total	102,4 (25,4)	107,4 (31,8)	110,3 (23,8)	0,072	0,054
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,0 (1,2)	5,1 (1,4)	5,3 (1,0)	0,643	0,387
	Mujeres	3,6 (1,1)	3,7 (1,2)	3,8 (1,1)	0,502	0,285
	Total	4,0 (1,3)	4,1 (1,4)	4,3 (1,3)	0,345	0,150

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 13041A>G al agrupar en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del alelo G se observaron en el grupo de los hombres diferencias estadísticamente significativas en los niveles de colesterol total ($204,9 \pm 42,6$ vs $228,2 \pm 39,8$ mg/dL; $p=0,020$) y HDL ($43,1 \pm 8,4$ vs $47,9 \pm 8,4$ mg/dL; $p=0,024$). Al comparar en portadores del alelo G frente a los homocigotos del alelo A se observaron en el total de la muestra diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucemia ($108,0 \pm 30,3$ vs $102,4 \pm 25,4$ mg/dL; $p=0,029$).

Tabla 4.69. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 14995A/T en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/T	T/T	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	208,8 (44,7)	213,8 (40,9)	204,0 (33,6)	0,631	0,657
	Mujeres	209,7 (39,5)	208,1 (44,8)	211,9 (39,2)	0,859	0,762
	Total	209,4 (41,1)	209,7 (43,7)	209,5 (37,5)	0,997	0,989
c-HDL (mg/dL)	Hombres	44,1 (9,7)	43,8 (7,8)	43,6 (7,7)	0,973	0,833
	Mujeres	49,9 (10,2)	54,2 (12,1)	52,3 (13,0)	0,032	0,333
	Total	48,0 (10,3)	50,9 (11,9)	49,1 (12,0)	0,103	0,583
c-LDL (mg/dL)	Hombres	136,5 (38,6)	139,6 (32,3)	137,2 (20,0)	0,910	0,947
	Mujeres	134,9 (37,3)	141,2 (35,9)	142,1 (35,0)	0,418	0,377
	Total	135,4 (37,6)	140,7 (34,7)	140,3 (30,3)	0,422	0,441
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	153,7 (98,5)	156,4 (96,3)	182,4 (93,8)	0,242	0,096
	Mujeres	128,6 (82,5)	110,3 (61,3)	119,7 (77,4)	0,113	0,476
	Total	136,7 (88,5)	123,3 (75,6)	138,7 (87,0)	0,212	0,697
Glucemia (mg/dL)	Hombres	110,2 (32,3)	113,7 (44,5)	105,5 (16,0)	0,659	0,600
	Mujeres	102,5 (21,4)	103,6 (26,0)	106,0 (34,0)	0,722	0,422
	Total	105,0 (25,5)	106,5 (32,7)	105,8 (29,4)	0,869	0,836
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,0 (1,2)	5,1 (1,4)	5,7 (1,2)	0,083	0,026
	Mujeres	3,7 (1,2)	3,7 (1,0)	3,6 (1,1)	0,877	0,661
	Total	4,1 (1,4)	4,1 (1,3)	4,3 (1,5)	0,667	0,387

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 14995A>T agrupando en portadores del alelo T en comparación con los homocigotos del alelo A se observaron en el grupo de las mujeres diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HDL ($53,8 \pm 12,3$ vs $49,9 \pm 10,2$ mg/dL; $p=0,012$). Al comparar en portadores del alelo A frente a los homocigotos del alelo T en el grupo de hombres se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ácido úrico ($5,1 \pm 1,3$ vs $5,7 \pm 1,2$ mg/dL; $p=0,032$).

Tabla 4.70. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PPARGC1 γ +1564G/A en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	212,3 (39,7)	206,6 (44,5)	197,4 (39,7)	0,287	0,124
	Mujeres	212,8 (42,4)	209,7 (40,0)	209,0 (40,9)	0,732	0,525
	Total	212,6 (41,4)	208,7 (41,4)	206,1 (40,7)	0,360	0,191
c-HDL (mg/dL)	Hombres	45,2 (8,5)	45,0 (9,3)	43,0 (9,4)	0,604	0,331
	Mujeres	53,1 (11,6)	52,3 (11,2)	51,3 (11,2)	0,658	0,366
	Total	50,1 (11,2)	50,0 (11,2)	48,9 (11,3)	0,734	0,453
c-LDL (mg/dL)	Hombres	142,2 (31,6)	134,8 (35,8)	124,2 (30,5)	0,096	0,036
	Mujeres	141,8 (35,6)	137,4 (34,7)	140,4 (39,6)	0,623	0,824
	Total	142,0 (34,1)	136,5 (35,0)	135,9 (37,7)	0,266	0,219
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	143,9 (84,2)	147,8 (82,4)	162,7 (133,0)	0,994	0,917
	Mujeres	119,0 (73,6)	116,6 (68,0)	108,1 (64,0)	0,459	0,240
	Total	127,7 (78,2)	126,2 (74,1)	122,2 (89,6)	0,396	0,184
Glucemia (mg/dL)	Hombres	112,2 (39,7)	105,1 (21,6)	115,1 (40,5)	0,237	0,692
	Mujeres	103,3 (27,5)	101,3 (18,8)	103,4 (25,4)	0,666	0,980
	Total	106,5 (32,6)	102,5 (19,7)	106,4 (30,2)	0,181	0,980
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,1 (1,1)	5,3 (1,4)	4,9 (1,3)	0,278	0,339
	Mujeres	3,7 (1,0)	3,7 (1,3)	3,4 (0,9)	0,156	0,145
	Total	4,2 (1,2)	4,2 (1,5)	3,8 (1,2)	0,021	0,019

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PPARGC1 γ +1564G/A se observaron diferencias estadísticamente significativas al agrupar en portadores del alelo G en comparación con los homocigotos del alelo A en el total de la población en los niveles plasmáticos de ácido úrico ($4,2 \pm 1,4$ vs $3,8 \pm 1,2$ mg/dL; $p=0,006$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo A frente a los homocigotos GG.

Tabla 4.71. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PPARGC1 γ +2962A/G en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/G	G/G	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	207,0 (43,8)	204,6 (39,2)	228,5 (42,2)	0,020	0,021
	Mujeres	211,8 (43,0)	211,4 (39,4)	210,1 (39,4)	0,966	0,794
	Total	210,4 (43,2)	209,4 (39,4)	216,6 (41,2)	0,342	0,236
c-HDL (mg/dL)	Hombres	45,7 (9,1)	44,7 (9,5)	45,2 (8,3)	0,888	0,826
	Mujeres	50,4 (11,0)	52,5 (11,4)	54,8 (12,3)	0,114	0,041
	Total	48,9 (10,6)	50,0 (11,4)	51,1 (11,9)	0,416	0,191
c-LDL (mg/dL)	Hombres	134,6 (35,6)	133,9 (30,7)	151,9 (34,1)	0,059	0,042
	Mujeres	139,4 (40,2)	138,8 (33,7)	136,7 (33,3)	0,921	0,692
	Total	137,9 (38,8)	137,3 (32,8)	142,4 (34,2)	0,581	0,396
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	150,1 (98,6)	140,5 (77,0)	178,7 (107,6)	0,123	0,077
	Mujeres	125,7 (84,1)	115,6 (64,3)	113,4 (66,6)	0,564	0,361
	Total	132,8 (89,0)	123,0 (69,1)	136,6 (88,6)	0,469	0,575
Glucemia (mg/dL)	Hombres	108,8 (26,2)	110,1 (37,3)	104,4 (15,3)	0,664	0,516
	Mujeres	103,2 (26,4)	104,3 (25,9)	99,0 (13,9)	0,340	0,270
	Total	104,8 (26,4)	106,0 (29,8)	100,9 (14,6)	0,279	0,247
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,0 (1,2)	5,2 (1,3)	5,4 (1,1)	0,318	0,131
	Mujeres	3,6 (1,2)	3,8 (1,2)	3,6 (1,0)	0,419	0,736
	Total	4,0 (1,4)	4,2 (1,4)	4,3 (1,3)	0,246	0,130

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PPARGC1 γ +2962A/G al agrupar en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del alelo G, en los hombres se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de colesterol total (205,6 \pm 41,0 vs 228,5 \pm 42,2 mg/dL; p=0,006), LDL (134,2 \pm 1,4 vs 151,9 \pm 34,1 mg/dL; p=0,017) y triglicéridos (144,6 \pm 86,6 vs 178,7 \pm 107,6 mg/dL; p=0,040). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo G frente a los homocigotos AA.

Debido a la baja prevalencia encontrada de la forma alélica 12Ala, para el análisis estadístico de este polimorfismo se agrupó la población en homocigotos Pro12Pro y en portadores del alelo 12Ala (tabla 4.72).

Tabla 4.72. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PPARG Pro12Ala en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	Pro12Pro	Portador 12Ala	p*
		media (DT)	media (DT)	
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	207,4 (42,5)	210,9 (38,7)	0,705
	Mujeres	208,9 (42,1)	217,1 (33,4)	0,171
	Total	208,4 (42,2)	215,2 (35,0)	0,177
c-HDL (mg/dL)	Hombres	44,5 (9,3)	45,1 (6,1)	0,772
	Mujeres	51,9 (11,6)	53,6 (9,9)	0,404
	Total	49,4 (11,4)	50,7 (9,6)	0,395
c-LDL (mg/dL)	Hombres	136,1 (34,1)	141,6 (29,5)	0,499
	Mujeres	138,0 (36,4)	143,1 (32,0)	0,400
	Total	137,4 (35,6)	142,6 (30,9)	0,281
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	150,3 (93,8)	133,9 (57,9)	0,845
	Mujeres	117,4 (72,2)	115,5 (64,8)	0,683
	Total	127,7 (81,0)	121,2 (62,9)	0,851
Glucemia (mg/dL)	Hombres	107,9 (29,2)	118,7 (50,0)	0,116
	Mujeres	102,4 (24,7)	103,4 (17,3)	0,768
	Total	104,1 (26,3)	108,5 (32,6)	0,177
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,2 (1,2)	5,3 (1,4)	0,572
	Mujeres	3,7 (1,1)	3,8 (1,3)	0,458
	Total	4,1 (1,4)	4,3 (1,5)	0,317

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

4.2.24.4 Asociación de las variantes de genes implicados en trastornos relacionados con la obesidad con parámetros bioquímicos

Tabla 4.73. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo ApoE en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	E2	E3	E4	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	207,2 (48,4)	207,9 (43,0)	207,3 (35,3)	0,996	0,991
	Mujeres	199,8 (31,9)	207,0 (40,3)	231,0 (44,3)	<0,001	<0,001
	Total	201,6 (36,2)	207,3 (41,1)	222,6 (42,7)	0,001	0,002
c-HDL (mg/dL)	Hombres	43,4 (6,8)	44,3 (9,1)	46,8 (9,3)	0,388	0,286
	Mujeres	53,0 (11,5)	52,1 (11,1)	51,6 (12,7)	0,865	0,591
	Total	50,3 (11,2)	49,4 (11,1)	49,8 (11,7)	0,874	0,837
c-LDL (mg/dL)	Hombres	130,8 (40,0)	138,6 (34,6)	133,9 (26,6)	0,653	0,799
	Mujeres	123,7 (28,6)	137,8 (35,2)	153,8 (38,3)	0,001	<0,001
	Total	125,6 (31,7)	138,1 (34,9)	146,6 (35,7)	0,008	0,002
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	184,1 (120,3)	142,7 (81,3)	147,5 (110,3)	0,452	0,254
	Mujeres	130,6 (79,2)	112,2 (67,1)	130,8 (81,2)	0,033	0,684
	Total	143,7 (92,7)	121,9 (73,2)	136,7 (92,3)	0,046	0,380
Glucemia (mg/dL)	Hombres	123,1 (42,0)	108,0 (33,5)	106,8 (22,5)	0,234	0,113
	Mujeres	100,6 (15,1)	103,3 (25,3)	98,2 (14,8)	0,232	0,600
	Total	106,3 (26,3)	104,8 (28,2)	101,2 (18,2)	0,386	0,248
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	4,9 (1,5)	5,2 (1,3)	5,1 (1,3)	0,666	0,632
	Mujeres	3,6 (1,0)	3,7 (1,1)	3,6 (1,1)	0,547	0,980
	Total	3,9 (1,3)	4,2 (1,4)	4,1 (1,4)	0,298	0,405

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la ApoE al comparar los E2 y el resto de la muestra, se observaron diferencias estadísticamente significativas en LDL en el total de la población ($125,6 \pm 31,7$ vs $139,7 \pm 35,2$ mg/dL; $p=0,014$) y en las mujeres ($123,7 \pm 28,6$ vs $140,7 \pm 36,2$ mg/dL; $p=0,014$), y en los triglicéridos (TG) del total de la muestra ($143,7 \pm 92,7$ vs $124,5 \pm 77,1$

mg/dL; $p=0,038$). Al realizar el análisis entre los E3 con el resto de la población se encontraron diferencias en el total de la población en niveles de colesterol total (CT) ($207,3\pm 41,1$ vs $215,3\pm 41,7$ mg/dL; $p=0,036$) y TG ($121,9\pm 73,2$ vs $139,1\pm 92,2$ mg/dL; $p=0,020$), también en las mujeres en el CT ($207,0\pm 40,3$ vs $219,0\pm 42,7$ mg/dL; $p=0,009$) y TG ($112,2\pm 67,1$ vs $130,7\pm 80,1$ mg/dL; $p=0,010$). Al comparar los E4 con el resto de la muestra se observaron diferencias estadísticamente significativas en el total de la población en el CT ($222,6\pm 42,7$ vs $206,7\pm 40,7$ mg/dL; $p<0,001$) y LDL ($146,6\pm 35,7$ vs $136,7\pm 34,8$ mg/dL; $p=0,025$), también en las mujeres en el CT ($231,0\pm 44,3$ vs $206,2\pm 39,5$ mg/dL; $p<0,001$) y LDL ($153,8\pm 38,3$ vs $136,1\pm 34,7$ mg/dL; $p=0,002$).

Tabla 4.74. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo CETP TaqIB en la población de Atención Primaria

Genotipo		1/1	1/2	2/2	p*	p**
Parámetro		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	213,3 (44,9)	203,8 (40,2)	208,6 (39,8)	0,351	0,597
	Mujeres	205,9 (38,2)	211,6 (42,5)	215,0 (44,2)	0,245	0,158
	Total	208,1 (40,3)	209,2 (41,9)	212,6 (42,5)	0,685	0,385
c-HDL (mg/dL)	Hombres	43,1 (8,3)	45,0 (9,4)	47,0 (9,0)	0,160	0,062
	Mujeres	50,5 (11,5)	52,8 (11,0)	56,2 (11,2)	0,023	0,009
	Total	48,2 (11,1)	50,2 (11,1)	52,1 (11,2)	0,038	0,017
c-LDL (mg/dL)	Hombres	143,1 (33,5)	133,2 (34,1)	134,8 (32,5)	0,250	0,290
	Mujeres	135,5 (34,5)	141,1 (35,9)	139,7 (39,5)	0,439	0,542
	Total	137,8 (34,3)	138,5 (35,4)	137,5 (36,4)	0,973	0,955
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	149,7 (100,5)	149,7 (90,9)	137,4 (59,1)	0,999	0,989
	Mujeres	121,3 (81,5)	114,7 (64,5)	111,3 (59,1)	0,945	0,824
	Total	129,5 (88,2)	125,9 (75,6)	121,1 (60,1)	0,978	0,921
Glucemia (mg/dL)	Hombres	110,7 (35,2)	105,9 (27,7)	115,0 (39,4)	0,328	0,529
	Mujeres	102,6 (23,4)	102,6 (25,0)	99,3 (13,1)	0,609	0,356
	Total	104,9 (27,5)	103,7 (25,9)	105,2 (27,1)	0,817	0,939
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,2 (1,3)	5,1 (1,4)	5,2 (1,0)	0,918	0,888
	Mujeres	3,6 (1,1)	3,7 (1,2)	3,7 (1,2)	0,832	0,546
	Total	4,1 (1,3)	4,2 (1,4)	4,3 (1,3)	0,585	0,301

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la CETP al agrupar en portadores del alelo 2 en comparación con los homocigotos del alelo 1, se siguieron observándose diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HDL en el total de la población ($48,2 \pm 11,1$ mg/dL en los homocigotos 1/1 vs $50,6 \pm 11,1$ mg/dL en los portadores del alelo 2; $p=0,024$) y en el grupo de mujeres ($50,5 \pm 11,5$ mg/dL en los homocigotos 1/1 vs $53,5 \pm 11,1$ mg/dL en los portadores del alelo 2; $p=0,025$). Al comparar los portadores del alelo 1 con los homocigotos 22 también se mantuvieron las diferencias en el grupo de las mujeres en los niveles de HDL ($51,7 \pm 11,3$ vs $56,2 \pm 11,2$ mg/dL; $p=0,026$).

Tabla 4.75. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo LH -514C/T en la población de Atención Primaria

Parámetro	Genotipo	C/C	C/T	T/T	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	205,8 (41,3)	213,9 (42,8)	206,9 (44,0)	0,459	0,930
	Mujeres	207,1 (38,4)	214,4 (45,3)	212,5 (50,9)	0,231	0,658
	Total	206,7 (39,3)	214,2 (44,5)	209,8 (46,7)	0,108	0,723
c-HDL (mg/dL)	Hombres	44,5 (9,7)	44,1 (7,7)	47,9 (7,1)	0,519	0,288
	Mujeres	51,1 (10,7)	54,2 (12,5)	55,4 (11,1)	0,070	0,401
	Total	48,9 (10,8)	51,0 (12,1)	51,0 (9,1)	0,188	0,585
c-LDL (mg/dL)	Hombres	135,2 (34,7)	144,3 (32,1)	129,0 (25,2)	0,241	0,599
	Mujeres	136,3 (33,5)	141,3 (40,0)	169,6 (23,3)	0,077	0,039
	Total	135,9 (33,8)	142,2 (37,5)	143,5 (31,1)	0,181	0,426
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	152,0 (99,2)	146,0 (74,4)	117,1 (43,4)	0,720	0,427
	Mujeres	118,2 (73,0)	116,4 (69,3)	106,8 (68,7)	0,773	0,480
	Total	128,8 (83,5)	125,4 (72,0)	111,7 (57,0)	0,755	0,457
Glucemia (mg/dL)	Hombres	108,8 (32,8)	109,5 (34,4)	112,6 (19,2)	0,928	0,706
	Mujeres	103,2 (24,8)	100,7 (20,7)	98,5 (11,7)	0,495	0,479
	Total	105,0 (27,7)	103,4 (25,9)	105,0 (16,8)	0,796	0,995
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,2 (1,2)	5,1 (1,5)	5,6 (0,8)	0,478	0,347
	Mujeres	3,8 (1,2)	3,5 (1,0)	3,2 (1,1)	0,020	0,067
	Total	4,2 (1,4)	4,0 (1,4)	4,3 (1,5)	0,085	0,783

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la LH al realizar el análisis agrupando en portadores del alelo T en comparación con los homocigotos del alelo C, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de colesterol total en el total de la población ($206,7 \pm 39,3$ mg/dL en los homocigotos C/C vs $213,8 \pm 44,6$ mg/dL en los portadores del alelo T; $p=0,040$), y en el grupo de las mujeres se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HDL ($51,1 \pm 10,7$ mg/dL en los homocigotos C/C vs $54,3 \pm 12,4$ mg/dL en los portadores del alelo T; $p=0,022$) y en los niveles de ácido úrico ($3,8,7 \pm 1,2$ mg/dL en los homocigotos C/C vs $3,5 \pm 1,0$ mg/dL en los portadores del alelo T; $p=0,009$). Al comparar los portadores del alelo C con los homocigotos T/T se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de las mujeres en los niveles de LDL ($137,9 \pm 35,7$ mg/dL en los portadores del alelo C vs $169,6 \pm 23,3$ mg/dL en los T/T; $p=0,049$).

4.2.25 Asociación de los genes involucrados en la regulación de nutrientes con la frecuencia del consumo de alimentos, con los hábitos dietéticos, con la composición de nutrientes y energía aportada por la ingesta

En este apartado se analizan los genes involucrados en la regulación de nutrientes que han presentado una variabilidad en nuestra población (Lep, Rlep y Ghrelina) con la frecuencia del consumo de alimentos (4.2.20.1), con la composición de nutrientes y energía aportada por la ingesta (4.2.20.2) y con los hábitos dietéticos (4.2.20.3) obtenidos a través del cuestionario de frecuencia del consumo de alimentos.

4.2.25.1 Frecuencia del consumo de alimentos relacionada con los genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes

En las siguientes tablas se observa la frecuencia en el consumo de alimentos en la muestra global de esta población distribuida en las tres formas alélicas de cada polimorfismo. Además se analizó la distribución por sexo, mostrándose los resultados con diferencias estadísticamente significativas. Posteriormente se compararon agrupando en homocigotos de un alelo y portadores de la otra forma alélica, estudiando también su distribución por sexo, y reflejando los resultados en los que se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Por este orden se muestran los resultados del polimorfismo de la leptina, posteriormente del receptor de la leptina y finalmente el de la ghrelina, aunque éste último debido a su baja variabilidad se muestra la tabla agrupando las formas alélicas.

Tabla 4.76. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el polimorfismo Lep -2548G/A en la muestra global de la población de Atención Primaria

Alimento (veces a la semana)	G/G media (DT)	G/A media (DT)	A/A media (DT)	p*	p**
Leche, yogur	16,6 (10,8)	17,8 (10,6)	18,3 (10,5)	0,474	0,234
Quesos	3,1 (4,4)	3,7 (4,8)	3,6 (3,7)	0,533	0,409
Flan, batidos	1,1 (2,3)	1,4 (3,1)	1,2 (3,6)	0,740	0,690
Lácteos totales	20,0 (12,7)	21,9 (12,8)	22,2 (12,5)	0,391	0,215
Bollería	11,4 (15,1)	11,5 (16,9)	14,1 (20,6)	0,390	0,261
Chocolates	0,8 (2,1)	0,8 (2,3)	1,0 (3,9)	0,747	0,473
Pan, cereales, pastas	12,9 (8,0)	12,8 (7,7)	13,4 (9,8)	0,847	0,682
Huevos	2,6 (2,5)	2,6 (2,1)	2,5 (1,6)	0,979	0,854
Carnes blancas	2,1 (1,6)	2,0 (1,9)	2,3 (1,6)	0,436	0,549
Carnes rojas	3,7 (2,9)	3,4 (2,5)	3,7 (2,7)	0,479	0,867
Fiambres	6,2 (5,6)	5,5 (4,8)	6,0 (5,0)	0,484	0,764
Pescados	2,9 (2,6)	2,4 (1,8)	2,5 (2,1)	0,140	0,146
Conservas	1,3 (1,5)	1,4 (1,5)	1,6 (1,8)	0,357	0,170
Verduras	27,3 (19,9)	31,4 (20,9)	30,9 (18,9)	0,228	0,195
Legumbres	2,6 (2,9)	2,4 (2,4)	2,5 (1,5)	0,853	0,841
Frutas	21,4 (18,8)	21,0 (16,8)	18,1 (13,4)	0,245	0,153
Frutos secos	2,2 (4,6)	2,2 (4,2)	2,0 (2,3)	0,807	0,623
Aceites, grasas	12,9 (8,3)	14,0 (8,0)	14,0 (8,5)	0,487	0,307
Café, té	5,8 (8,3)	6,0 (6,9)	5,8 (6,6)	0,968	0,984

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la Lep para el grupo de los hombres del total de la muestra se observó una tendencia en el número de veces a la semana en el consumo de lácteos: en leche y yogur $13,4 \pm 9,4$ en los G/G, $15,3 \pm 9,2$ en los G/A, $18,3 \pm 11,0$ en los A/A ($p^*=0,116$, $p^{**}=0,040$), y en el total de lácteos $16,8 \pm 11,1$ en los G/G, $18,8 \pm 9,7$ en los G/A, $22,9 \pm 12,2$ en los A/A ($p^*=0,062$, $p^{**}=0,022$). Al agrupar en portadores del alelo A frente a los GG se observaron diferencias en el total de la muestra en el consumo de pescado $2,5 \pm 1,9$ vs $2,9 \pm 2,6$ ($p=0,050$), en los hombres en el consumo de bollería $13,9 \pm 19,5$ vs $6,8 \pm 10,2$ ($p=0,046$) y en el grupo de las mujeres en el consumo de verduras $33,6 \pm 21,5$ vs $26,8 \pm 19,4$ ($p=0,024$). Al agrupar en

portadores del alelo G frente a los AA se observaron diferencias en los hombres en el consumo total de lácteos $18,1 \pm 10,2$ vs $22,9 \pm 12,2$ ($p=0,029$).

Tabla 4.77. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el polimorfismo Rlep Q223R en la muestra global de la población de Atención Primaria

Alimento (veces a la semana)	Q/Q media (DT)	Q/R media (DT)	R/R media (DT)	p*	p**
Leche, yogur	17,4 (10,6)	17,4 (10,6)	19,0 (10,9)	0,551	0,325
Quesos	3,7 (4,9)	3,4 (4,3)	3,7 (3,7)	0,699	0,911
Flan, batidos	1,3 (2,8)	1,0 (2,2)	1,8 (5,4)	0,217	0,308
Lácteos totales	21,5 (12,8)	21,0 (12,3)	23,2 (12,3)	0,458	0,343
Bollería	12,9 (18,8)	11,2 (15,8)	12,2 (18,1)	0,620	0,767
Chocolates	1,1 (3,5)	0,7 (2,1)	0,9 (2,8)	0,324	0,576
Pan, cereales, pastas	13,3 (9,0)	12,3 (7,6)	14,1 (9,0)	0,157	0,371
Huevos	2,6 (2,4)	2,4 (1,8)	2,8 (1,8)	0,387	0,556
Carnes blancas	2,0 (1,9)	2,1 (1,7)	2,5 (1,7)	0,184	0,067
Carnes rojas	3,6 (2,5)	3,4 (2,4)	4,0 (3,4)	0,258	0,282
Fiambres	6,1 (5,1)	5,4 (4,8)	6,1 (5,5)	0,357	0,976
Pescados	2,6 (2,0)	2,4 (2,1)	2,8 (2,0)	0,342	0,700
Conservas	1,4 (1,4)	1,4 (1,8)	1,7 (1,5)	0,414	0,220
Verduras	30,7 (19,5)	30,2 (20,8)	29,7 (20,1)	0,940	0,745
Legumbres	2,5 (2,0)	2,4 (2,1)	2,7 (3,7)	0,608	0,551
Frutas	20,0 (15,5)	19,7 (16,0)	23,1 (20,6)	0,358	0,219
Frutos secos	2,1 (4,2)	2,1 (3,7)	2,3 (3,8)	0,916	0,744
Aceites, grasas	14,0 (8,6)	13,4 (7,9)	13,9 (8,2)	0,710	0,912
Café, té	6,1 (7,0)	6,1 (7,7)	4,5 (5,0)	0,246	0,134

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el Rlep para el grupo de los hombres del total de la muestra se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de veces a la semana que se consumen carnes rojas: $3,7 \pm 2,9$ en los Q/Q, $3,2 \pm 1,8$ en los Q/R, $5,0 \pm 4,1$ en los R/R ($p^*=0,031$, $p^{**}=0,058$). Al agrupar en portadores del alelo Q frente a los RR se observaron

diferencias en los hombres en el consumo de carnes rojas $3,4\pm 2,4$ vs $5,0\pm 4,1$ ($p=0,013$) y huevos $2,7\pm 2,4$ vs $3,8\pm 1,9$ ($p=0,049$).

Tabla 4.78. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el polimorfismo Ghrelina Arg51Gln en la muestra global de la población de Atención Primaria

Alimento (veces a la semana)	Arg51Arg media (DT)	Portador 51Gln media (DT)	p*
Leche, yogur	18,3 (10,5)	16,6 (9,6)	0,751
Quesos	3,4 (3,5)	3,6 (4,4)	0,919
Flan, batidos	1,1 (2,0)	0,0 (0,0)	0,274
Lácteos totales	22,0 (12,2)	20,3 (12,4)	0,773
Bollería	11,6 (15,5)	20,8 (20,7)	0,251
Chocolates	1,0 (3,7)	0,3 (0,5)	0,697
Pan, cereales, pastas	13,4 (7,4)	13,1 (2,8)	0,932
Huevos	2,5 (1,6)	1,9 (1,1)	0,475
Carnes blancas	2,1 (2,2)	2,6 (0,8)	0,659
Carnes rojas	3,5 (2,6)	4,0 (1,7)	0,706
Fiambres	5,8 (5,3)	5,5 (2,5)	0,899
Pescados	2,5 (2,0)	3,0 (2,1)	0,629
Conservas	1,3 (1,3)	0,8 (0,9)	0,410
Verduras	31,2 (21,8)	22,1 (10,2)	0,413
Legumbres	2,8 (3,2)	2,3 (1,0)	0,751
Frutas	22,6 (16,7)	18,5 (8,8)	0,627
Frutos secos	2,4 (4,7)	4,0 (3,7)	0,508
Aceites, grasas	15,9 (8,8)	18,3 (6,7)	0,607
Café, té	6,7 (8,7)	0,4 (0,5)	0,152

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

En la Ghrelina no se observaron diferencias estadísticamente significativas para el análisis según sexo.

4.2.25.2 Composición de nutrientes y energía aportada por la ingesta relacionada con los genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes

Tabla 4.79. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria relacionada con el polimorfismo Lep -2548G/A en la muestra global de la población de Atención Primaria

Variable	G/G media (DT)	G/A media (DT)	A/A media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	274,5 (110,8)	276,6 (108,0)	266,0 (102,1)	0,703	0,579
Proteínas (gr)	95,1 (37,2)	93,0 (32,8)	93,8 (33,6)	0,883	0,789
Lípidos (gr)	99,6 (39,8)	100,8 (39,5)	101,9 (39,8)	0,922	0,688
AG monoinsaturados (gr)	46,3 (20,1)	48,2 (18,5)	49,1 (20,7)	0,593	0,321
AG poliinsaturados (gr)	17,9 (10,7)	17,9 (9,5)	17,6 (9,5)	0,977	0,874
AG saturados (gr)	31,2 (19,1)	28,5 (20,7)	31,5 (21,3)	0,370	0,904
Energía total (Kcal)	2375,3 (816,8)	2385,4 (827,5)	2356,5 (827,7)	0,957	0,874
Energía de carbohidratos	1098,2 (443,1)	1106,4 (432,0)	1064,1 (408,4)	0,703	0,579
Energía de proteínas	380,5 (148,6)	372,1 (131,3)	375,3 (134,3)	0,883	0,789
Energía de lípidos	896,7 (358,0)	907,0 (355,2)	917,2 (358,4)	0,922	0,688
Proporción respecto del aporte energético total (%)					
Hidratos de carbono	46,1 (6,9)	46,1 (6,8)	44,9 (6,1)	0,312	0,218
Proteínas	16,1 (3,0)	15,8 (2,9)	16,2 (3,2)	0,443	0,904
Lípidos	37,8 (7,5)	38,1 (7,0)	38,9 (6,7)	0,512	0,266
AG monoinsaturados	17,8 (5,4)	18,7 (5,7)	19,0 (5,8)	0,288	0,127
AG poliinsaturados	6,5 (2,8)	6,8 (2,9)	6,6 (2,1)	0,682	0,903
AG saturados	11,9 (7,1)	10,3 (5,0)	11,8 (6,3)	0,028	0,927

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

p**: p de tendencia lineal.

En la Lep no se observaron diferencias estadísticamente significativas para el análisis según sexo, ni al agrupar y comparar los homocigotos GG con los portadores del alelo, ni los homocigotos AA con los portadores del alelo G.

Tabla 4.80. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria relacionada con el polimorfismo Rlep Q223R en la muestra global de la población de Atención Primaria

Variable	Q/Q media (DT)	Q/R media (DT)	R/R media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	279,8 (112,1)	265,2 (99,9)	276,7 (112,1)	0,412	0,853
Proteínas (gr)	95,9 (37,1)	89,5 (29,5)	99,2 (35,7)	0,075	0,524
Lípidos (gr)	100,7 (38,9)	98,8 (38,5)	102,6 (40,0)	0,777	0,757
AG monoinsaturados (gr)	47,8 (19,8)	47,2 (18,8)	49,7 (19,9)	0,693	0,537
AG poliinsaturados (gr)	18,1 (9,2)	17,4 (9,8)	17,6 (10,6)	0,830	0,744
AG saturados (gr)	31,0 (22,6)	28,7 (18,9)	28,5 (18,5)	0,513	0,433
Energía total (Kcal)	2409,1 (846,2)	2307,7 (767,6)	2427,1 (866,0)	0,410	0,888
Energía de carbohidratos	1119,3 (448,6)	1060,9 (399,8)	1107,0 (448,5)	0,412	0,853
Energía de proteínas	383,4 (148,3)	358,0 (117,9)	396,7 (142,9)	0,075	0,524
Energía de lípidos	906,4 (350,4)	888,8 (346,6)	923,3 (359,9)	0,777	0,757
Proporción respecto del aporte energético total (%)					
Hidratos de carbono	46,1 (6,3)	45,8 (7,0)	45,4 (6,8)	0,822	0,545
Proteínas	16,0 (2,8)	15,8 (3,2)	16,6 (2,9)	0,268	0,225
Lípidos	37,9 (6,9)	38,4 (7,1)	38,0 (7,6)	0,829	0,951
AG monoinsaturados	18,3 (5,8)	18,7 (5,4)	18,9 (6,2)	0,792	0,554
AG poliinsaturados	6,8 (2,5)	6,7 (2,8)	6,3 (2,9)	0,580	0,308
AG saturados	11,3 (6,5)	10,9 (6,0)	10,1 (3,4)	0,424	0,193

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.
p**: p de tendencia lineal.

En el Rlep al agrupar en portadores del alelo R y homocigotos QQ se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de los hombres en la ingesta diaria de ácidos grasos saturados: $32,2 \pm 18,1$ gr en portadores R vs $40,8 \pm 29,2$ gr en los QQ ($p=0,045$).

Tabla 4.81. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria relacionada con el polimorfismo Ghrelina Arg51Gln en la muestra global de la población de Atención Primaria

Variable	Arg51Arg media (DT)	Portador 51 Gln media (DT)	p
Hidratos de carbono (gr)	267,8 (92,1)	272,3 (68,3)	0,923
Proteínas (gr)	90,7 (26,5)	92,6 (22,2)	0,887
Lípidos (gr)	102,0 (38,4)	118,9 (39,4)	0,390
AG monoinsaturados (gr)	49,5 (19,3)	58,2 (12,7)	0,375
AG poliinsaturados (gr)	18,8 (9,9)	21,7 (12,7)	0,570
AG saturados (gr)	30,3 (23,3)	26,6 (10,3)	0,751
Energía total (Kcal)	2352,1 (732,8)	2530,4 (702,3)	0,634
Energía de carbohidratos	1071,3 (368,4)	1089,4 (273,2)	0,923
Energía de proteínas	362,9 (106,1)	370,6 (89,0)	0,887
Energía de lípidos	918,0 (345,8)	1070,4 (354,4)	0,390
Proporción respecto del aporte energético total (%)			
Hidratos de carbono	45,4 (6,8)	43,4 (3,0)	0,566
Proteínas	15,7 (2,9)	14,8 (1,9)	0,537
Lípidos	38,9 (6,6)	41,7 (2,9)	0,393
AG monoinsaturados	19,3 (5,9)	21,0 (1,7)	0,563
AG poliinsaturados	7,1 (2,8)	7,3 (2,9)	0,916
AG saturados	10,9 (5,9)	9,2 (1,6)	0,569

AG: Ácidos grasos. **p:** valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

En la Ghrelina no se observaron diferencias estadísticamente significativas para el análisis según sexo.

4.2.25.3 Hábitos dietéticos relacionados con los genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes

- **Polimorfismo Lep -2548G/A**

Al analizar cuál es la comida más abundante del día, se observó que los hombres portadores del alelo A referían que la comida era la ingesta más abundante en un 66,5% y la cena en un 22,5%, mientras que para los homocigotos GG la comida lo era en un 85,3% y la cena en un 8,8% ($p=0,039$).

Al estimar el acto de quitar la grasa de la carne antes de comerla, se observó que los homocigotos AA la retiran siempre un 69,7% y a veces un 2,8% de los sujetos, mientras que los A/G la quitan siempre el 84,5% y a veces el 2,1%, y homocigotos GG la retiran siempre en un 82,5% de los individuos que comen carne ($p=0,007$). En la figura 4.40 se muestra la distribución de individuos según el acto de retirar la grasa de la carne agrupando en portadores del alelo G frente a los AA ($p=0,004$). También se observó como las mujeres GG se quitaban la grasa en un 90,2% mientras las portadores del alelo A en un 79,5% ($p=0,039$).

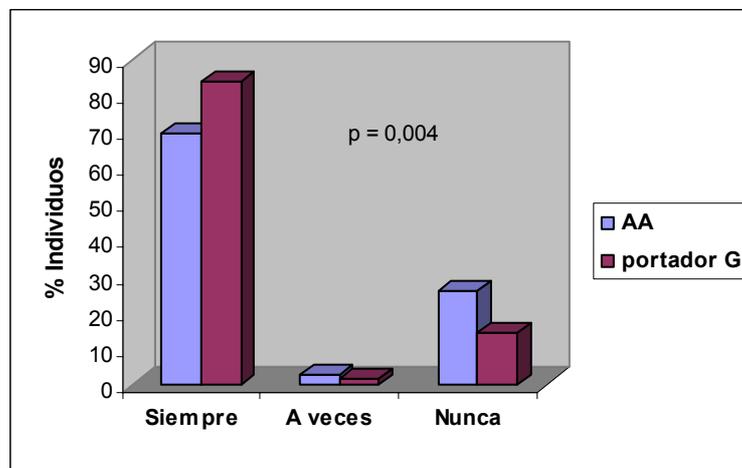


Figura 4.40. Distribución del acto de retirar la grasa de la carne según el polimorfismo Lep -2548G/A en la población de Atención Primaria

Al valorar el paciente si a lo largo de su vida a cambiada su alimentación, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de los hombres, los

AA no habían cambiado en nada su alimentación en un 43,3%, mientras que un 54,3% de los portadores del alelo G lo habían hecho ($p=0,047$).

- **Polimorfismo Rlep Q223R**

Al analizar los hábitos alimentarios respecto a si realizan todas las comidas del día, en la acción de almorzar todos los días se observaron diferencias estadísticamente significativas, los homocigotos QQ almuerzan siempre un 42,8% y a veces un 13,2% de los sujetos, los Q/R almuerzan siempre el 42,3% y a veces el 10,7% de los individuos, mientras que los homocigotos RR almuerzan siempre en un 64,3% y a veces en un 10,7% ($p=0,032$). En el grupo de los hombres se magnificaban estas diferencias al observarse que el 85,7% de los RR siempre almorzaba y un 9,5% en ocasiones, mientras que los portadores del alelo Q lo hacían siempre en un 62,4% y a veces un 8,9% ($p=0,045$).

La figura 4.41 muestra la acción de almorzar en el total de la muestra al agruparlos en portadores del alelo Q frente a los RR ($p=0,007$).

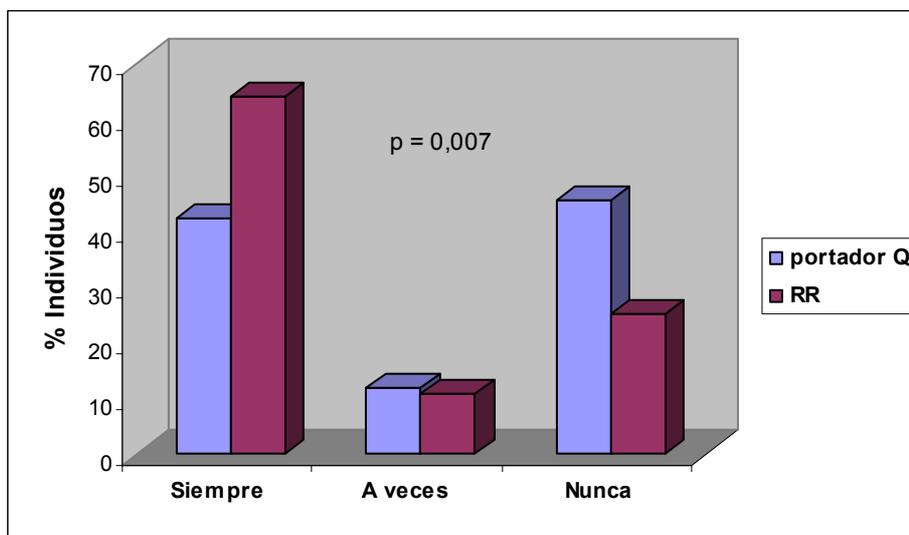


Figura 4.41. Acción de almorzar según el polimorfismo Rlep Q223R en la población de Atención Primaria

Al valorar la preferencia de cómo cocinar los alimentos, se observó como en el grupo de los hombres los homocigotos QQ apenas se diferenciaban entre plancha o frito, pero en los portadores del alelo R se mostró una predilección por los alimentos a la plancha (64,2% plancha, 19,8% fritos y un 16% sin preferencias, $p=0,022$). Esta distribución de preferencias a la hora de cocinar los alimentos se muestra en la figura 4.42:

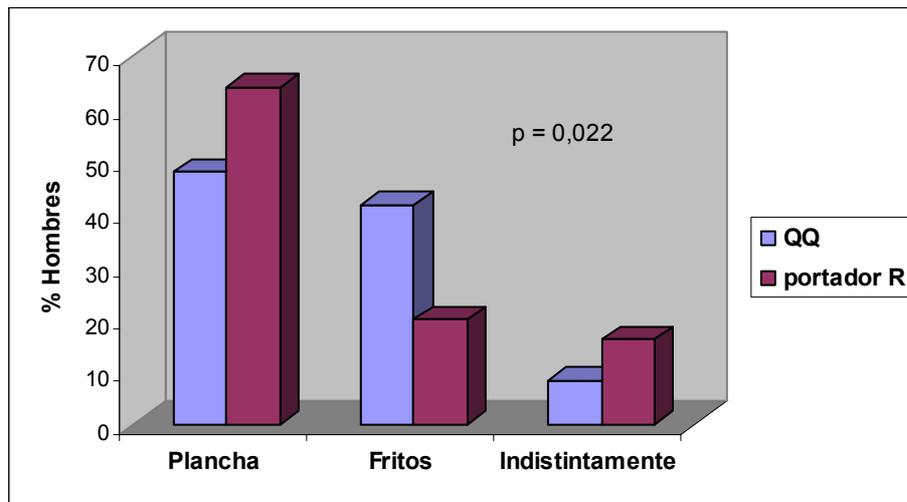


Figura 4.42. Preferencia de la forma de cocinar los alimentos según el polimorfismo Rlep Q223R en la población de Atención Primaria

También se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de las mujeres ante la pregunta de si suele picar entre comidas, en la que respondieron afirmativamente el 47,8% de las QQ frente al 58,3% de las portadoras del alelo R ($p=0,047$).

Al analizar si habían modificado su alimentación y en qué lo habían hecho, en el total de la población se observó que el 52,8% de los portadores Q y el 48,4% de los RR no habían modificado su alimentación. En los portadores Q el 18,4% ingería menos grasas, el 12,9% menos cantidad y un 6,8% había empeorado su alimentación, mientras que en los RR el 25,2% ingería menos grasas, el 10,7% menos cantidad y un 7% había empeorado su alimentación ($p=0,009$). En el grupo de las mujeres se observaron mayores diferencias entre las que habían reducido la ingesta de grasas ($p=0,010$). En la figura 4.43 se representa la distribución de las mujeres en si habían modificado su alimentación y en qué lo habían hecho:

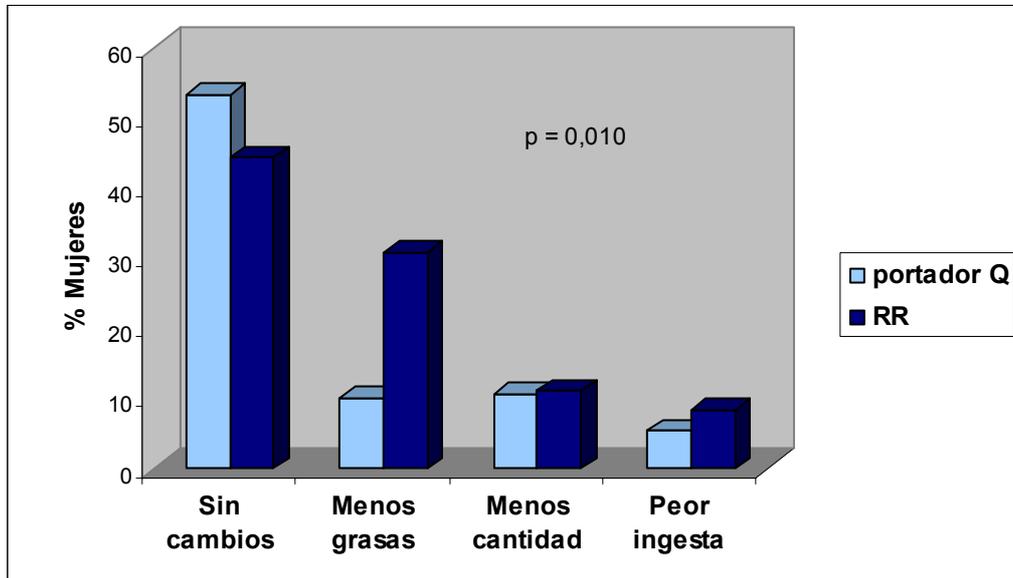


Figura 4.43. Existencia de cambios en la alimentación según el polimorfismo Rlep Q223R en mujeres de la población de Atención Primaria

- **Polimorfismo Ghrelina Arg51Gln**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos hábitos dietéticos estudiados y el polimorfismo Ghrelina Arg51Gln, ni en el total de la muestra ni según sexo.

4.2.26 Asociación de genes y el desarrollo de enfermedades relacionadas

En este apartado se analizan los genes estudiados y el riesgo de desarrollo de las enfermedades relacionadas que han sido analizadas mediante regresión logística en la población de Atención Primaria.

4.2.26.1 Desarrollo de enfermedad cardiovascular

- **Polimorfismo ApoE**

Se obtuvo una asociación entre los portadores del alelo E4 en comparación con los individuos no E4 del polimorfismo de la ApoE en el desarrollo de la enfermedad cardíaca en el conjunto de la población general, tanto en el análisis bruto OR:2,68; IC del 95%: 1,25-5,72 ($p=0,011$) como en el análisis ajustado OR:2,96; IC del 95%: 1,10-8,02 ($p=0,033$) por las variables sexo, edad, IMC, HTA, DM, niveles de colesterol, realización de ejercicio físico, así como consumo de alcohol y tabaco.

No se obtuvo ninguna asociación entre los portadores del alelo E2 en comparación con los individuos no E2 y el desarrollo de la enfermedad cardíaca en el análisis bruto OR:1,60; IC del 95%: 0,54-4,75 ($p=0,401$) ni en el análisis ajustado OR:1,22; IC del 95%: 0,32-4,69 ($p=0,772$) por las variables sexo, edad, IMC, HTA, DM, niveles de colesterol, realización de ejercicio físico, así como consumo de alcohol y tabaco.

- **Otros polimorfismos estudiados**

No se obtuvo ninguna asociación entre el resto de polimorfismos estudiados en relación al desarrollo de la enfermedad cardiovascular, ni de forma cruda como ajustada, tanto para el total de la muestra como para el grupo de hombres y el de mujeres de la población de Atención Primaria.

4.2.26.2 Desarrollo de diabetes mellitus

- **Polimorfismo UCP 1 -3826 A/G**

Se obtuvo una asociación entre el polimorfismo UCP 1 -3826 A/G y en el desarrollo de la diabetes mellitus en las mujeres de la población general, observándose en las portadoras del alelo G un mayor riesgo de diabetes en el análisis ajustado OR:2,93; IC del

95%: 1,09-7,87 ($p=0,033$) por las variables edad, IMC, perímetro abdominal y horas realizadas de ejercicio físico.

- **Polimorfismo PLIN 13041 A/G**

Se obtuvo una asociación entre el polimorfismo PLIN 13041 A/G y en el desarrollo de la diabetes mellitus en las mujeres de la población general, observándose en las homocigotas del alelo G un mayor riesgo de diabetes tanto en el análisis bruto OR:2,76; IC del 95%: 1,02-7,44 ($p=0,045$) como en el análisis ajustado OR:3,49; IC del 95%: 1,01-12,03 ($p=0,047$) por las variables edad, IMC, perímetro abdominal, realización y tiempo de ejercicio físico.

- **Polimorfismo PLIN 14995 A/T**

Se obtuvo una asociación entre el polimorfismo PLIN 14995 A/T y en el desarrollo de la diabetes mellitus en el conjunto de la población general, observándose en los portadores del alelo T un mayor riesgo de diabetes en el análisis ajustado OR:2,25; IC del 95%: 1,02-4,95 ($p=0,044$) por las variables edad, sexo, IMC, perímetro abdominal y realización y tiempo de ejercicio físico.

- **Polimorfismo PPARGC1 γ +1564 G/A**

Se obtuvo una asociación entre el polimorfismo PPARGC1 γ +1564 G/A y en el desarrollo de la diabetes mellitus en el conjunto de la población general, observándose en los homocigotas AA un mayor riesgo de diabetes en el análisis ajustado OR:3,16; IC del 95%: 1,23-8,1 ($p=0,017$) por las variables edad, sexo, IMC, perímetro abdominal, realización y tiempo de ejercicio físico.

- **Polimorfismo PPARGC1 γ +2962 A/G**

Se obtuvo una asociación entre el polimorfismo PPARGC1 γ +2962 A/G y en el desarrollo de la diabetes mellitus en el conjunto de la población general, observándose en los homocigotas GG un menor riesgo de diabetes en el análisis ajustado OR:0,47; IC del 95%: 0,22-1,00 ($p=0,050$) por las variables edad, sexo, IMC, perímetro abdominal, realización y tiempo de ejercicio físico.

- **Otros polimorfismos estudiados**

No se obtuvo ninguna asociación entre el resto de polimorfismos estudiados en relación al desarrollo de la diabetes mellitus, ni de forma cruda como ajustada, tanto para el total de la muestra como para el grupo de hombres y el de mujeres de la población de Atención Primaria.

4.2.26.3 Desarrollo de dislipemia

- **Polimorfismo ApoE**

Se obtuvo una asociación entre el polimorfismo APOE y el desarrollo de hipertrigliceridemia en el conjunto de la población general, observándose un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad en los individuos E2 tanto en el análisis bruto OR:2,15; IC del 95%: 1,08-4,29 ($p=0,030$) como en el análisis ajustado OR:2,63; IC del 95%: 1,11-6,22 ($p=0,028$) por las variables que afectan a los niveles lipídicos: sexo, edad, IMC, realización y tiempo de ejercicio físico, así como consumo de alcohol y tabaco.

También se obtuvo una asociación entre el polimorfismo APOE y el desarrollo de hipercolesterolemia en el conjunto de la población general, observándose un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad en los individuos E4 tanto en el análisis bruto OR:1,93; IC del 95%: 1,23-3,05 ($p=0,005$) como en el análisis ajustado OR:1,78; IC del 95%: 1,05-3,02 ($p=0,033$) por las variables que afectan a los niveles lipídicos: sexo, edad, IMC, realización de ejercicio físico, así como consumo de alcohol y tabaco.

- **Polimorfismo LPL Ser447Stop**

Se obtuvo una asociación entre el polimorfismo LPL Ser447Stop y el desarrollo de hipertrigliceridemia en el conjunto de la población general, observándose un efecto protector frente a esta enfermedad en los portadores 447Stop en el análisis ajustado OR:0,33; IC del 95%: 0,13-0,84 ($p=0,020$) por las variables que afectan a los niveles lipídicos: sexo, edad, IMC, realización y tiempo de ejercicio físico, así como consumo de alcohol y tabaco.

- **Polimorfismo Ghrelina Arg51Gln**

Se obtuvo una asociación entre el polimorfismo Ghrelina Arg51Gln y el desarrollo de dislipemia (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia) en el conjunto de la población general, ya sea hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, observándose un efecto protector frente a esta afección en los portadores 51Gln en el análisis ajustado OR:0,03; IC del 95%: 0,00-0,62 ($p=0,024$) por las variables que afectan a los niveles lipídicos: sexo, edad, IMC, realización y tiempo de ejercicio físico, así como consumo de alcohol y tabaco.

- **Polimorfismo Rlep Q223R**

Se obtuvo una asociación entre el polimorfismo Rlep Q223R y el desarrollo de dislipemia (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia) en el conjunto de la población general, ya sea hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, observándose un efecto

protector frente a esta condición patológica en los portadores del alelo R tanto en el análisis bruto OR:0,64; IC del 95%: 0,45-0,92 ($p=0,015$) como en el análisis ajustado OR:0,59; IC del 95%: 0,37-0,93 ($p=0,023$) por las variables que afectan a los niveles lipídicos: sexo, edad, IMC, realización y tiempo de ejercicio físico, así como consumo de alcohol y tabaco.

- **Otros polimorfismos estudiados**

No se obtuvo ninguna asociación entre el resto de polimorfismos estudiados en relación al desarrollo de dislipemia, ni de forma cruda como ajustada, tanto para el total de la muestra como para el grupo de hombres y el de mujeres de la población de Atención Primaria.

4.2.26.4 Desarrollo de hipertensión arterial

No se obtuvo ninguna asociación entre ningún polimorfismo estudiado en relación al desarrollo de la hipertensión arterial, ni de forma cruda como ajustada por las variables: edad, IMC y realización de ejercicio físico, tanto para el total de la muestra como para el grupo de hombres y el de mujeres de la población de Atención Primaria.

4.3 Población hospitalaria

4.3.1 Características generales de la muestra estudiada

En esta sección se muestran las características generales de la población hospitalaria de obesos de la Unidad de Endocrinología. En la muestra desarrollamos las características de la edad, sexo, origen geográfico, nivel de estudios, el estado civil, la situación laboral del individuo y de su pareja, el número de hijos, el nivel de estrés laboral y de la vida cotidiana, y en las mujeres la edad de aparición de la menarquía y la menopausia.

4.3.1.1 Características sociodemográficas

- **Sexo y edad**

La muestra estudiada consta de un total de 228 participantes voluntarios de la Unidad de Endocrinología del Hospital General de Valencia, de ellos 48 son hombres y 180 son mujeres, con edades comprendidas entre los 16 y 78 años.

La media de edad global de 47,5 años (DT 13,9), 45,7 años (DT 14,4) para el grupo masculino y 47,9 años (DT 13,8) en el grupo femenino.

- **Origen geográfico**

Como en la población de Atención Primaria, la mayoría de la población hospitalaria pertenece originariamente de la Comunidad Valenciana, en segundo lugar destaca la Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha y como tercera población en importancia la originaria de Andalucía. En la figura 4.44 se muestra el origen según la comunidad autónoma de nacimiento.

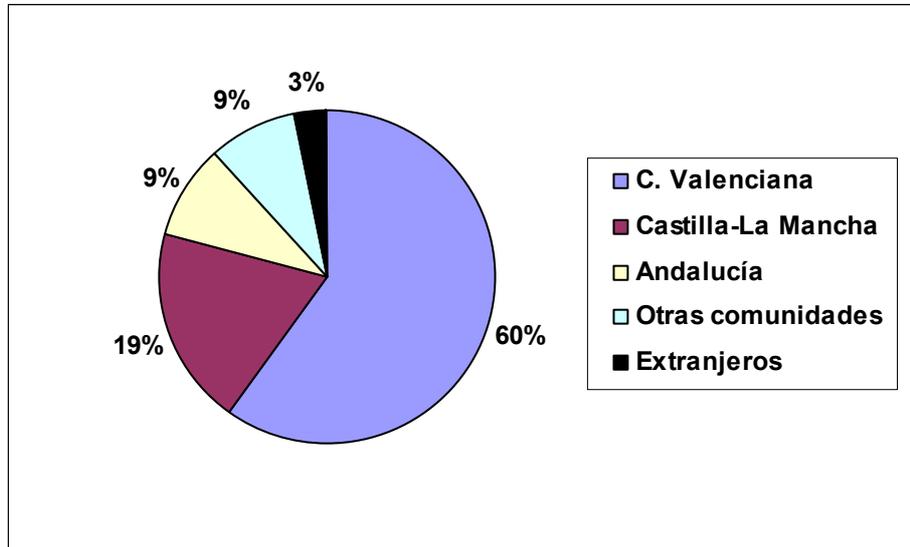


Figura 4.44. Origen geográfico según la comunidad autónoma de nacimiento en la población hospitalaria

- **Nivel de estudios**

Respecto al nivel de estudios el 68,0 % realizó estudios primarios (57,9% de los hombres y 70,4% de las mujeres), un 17,3% bachiller (28,9% de los hombres y 14,5% de las mujeres), un 5,1% había terminado alguna diplomatura o ingeniería técnica (5,3% de los hombres y 5,0% de las mujeres), así como un 4,1% de la muestra con una licenciatura (7,9% de los hombres y 3,1% de las mujeres). Finalmente el 5,6% no sabe leer ni escribir (0% de los hombres y 6,9% de las mujeres). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexo ($p=0,067$).

- **Ocupación profesional**

En cuanto al puesto de trabajo de los participantes del estudio destaca el grupo de amas de casa con el 40,8% de la población (50,3% de las mujeres), el 9,2% de jubilados, un 1,5% de estudiantes y sin ocupación laboral en la actualidad un 9,2% de personas, el 39,3% restante entre múltiples profesiones, hasta 47 distintas como administrativos, auxiliares, limpiadoras, comerciantes, profesionales de la construcción, etc. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexo ($p<0,001$) en profesiones comunmente sexualizadas como limpiadoras, amas de casa, secretaria, etc., además cabe destacar la diferencias en el grupo de personas sin trabajo o desempleo donde se observó el 5,4% de los hombres y el 10,1% de las mujeres.

- **Estado civil**

La situación civil de la población presenta un 69,8% de casados/as, un 19,6% de solteros/as, un 5,5% de viudos/as y un 5,0% de divorciados/as. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas por sexo ($p=0,158$). En la figura 4.45 se representa la situación civil por sexo.

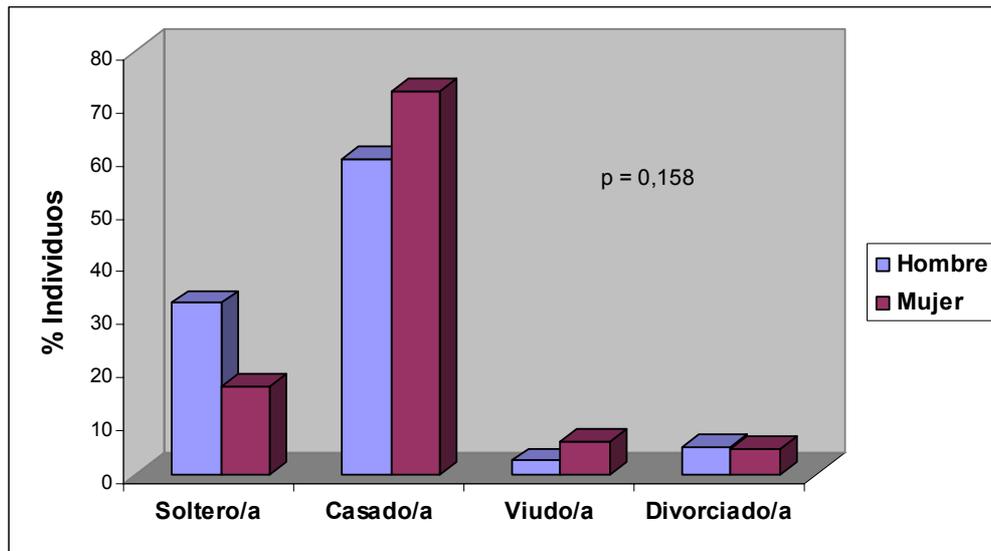


Figura 4.45. Situación civil según sexo en la población hospitalaria

4.3.1.2. Otras características de la muestra

- **Número de hijos**

En la muestra, la media de número de hijos es de 2,02 por persona (DT 1,65), con un mínimo de ningún hijo y un máximo de 8 hijos, aunque esto sólo se halló en dos individuos.

La mayor parte de la población estudiada (29,3%) tiene dos hijos, un 24,2% de la muestra no tiene ningún hijo, un 20,2% con tres hijos, mientras que con un hijo encontramos el 11,6%. El 14,6 % restante de la muestra tiene cuatro o más hijos.

- **Situación laboral de la pareja**

El 24,7% de los encuestados no tiene pareja. De los que tienen pareja, el 8,2% de éstas no tenían trabajo, el grupo más numeroso fue el de amas de casa con el 4,1% de las parejas, el resto se repartía entre 55 profesiones distintas.

- **Nivel de estrés laboral y en la vida cotidiana**

Medido con una escala del 1 al 5, la media del estrés que produce el trabajo fue de 2,9 (DT 1,3), en el grupo de los hombres fue de una media de 3,0 (DT 1,1) y en las mujeres con 2,9 (DT 1,3), ($p=0,582$). Sin embargo, el estrés que produce la vida fue de 3,1 (DT 1,3), en los hombres fue de una media de 2,6 (DT 1,0) y en las mujeres de 3,2 (DT 1,3), ($p=0,006$).

- **Menarquia y menopausia**

La edad media de aparición de la menarquia en el grupo de mujeres de la muestra es de 12,1 años (DT 2,1), con un mínimo de 8,5 años de edad y un máximo de 20 años.

El 52,1% de las mujeres participantes en el estudio se encuentran en el período hormonal de la menopausia. La edad media de aparición de la menopausia en las mujeres de la muestra, diferenciando la menopausia fisiológica de la histerectomía o anexectomía (7,7% de las mujeres de la muestra), es de 47,6 años (DT 5,9), con un mínimo de 33 años y un máximo de 62 años.

4.3.2 Medidas antropométricas y bioquímicas

En la tabla 4.82 se reflejan los valores medios de parámetros antropométricos, bioquímicos y composición corporal para el total de la población y según sexo.

Tabla 4.82. Valores medios de los parámetros antropométricos, bioquímicos y de composición corporal en la población hospitalaria

Variable	Global (n = 228)	Hombres (n = 48)	Mujeres (n = 180)	p
	media (DT)	media (DT)	media (DT)	
Edad (años)	47,5 (13,9)	45,7 (14,4)	47,9 (13,8)	0,338
Peso (kg)	108,6 (22,2)	119,6 (26,1)	105,8 (20,3)	<0,001
Talla (m)	1,61 (0,09)	1,73 (0,07)	1,58 (0,06)	<0,001
IMC (kg/m ²)	41,7 (8,1)	39,7 (7,9)	42,2 (8,1)	0,064
Cintura (cm)	119,5 (16,5)	123,6 (16,8)	118,6 (16,3)	0,120
Cadera (cm)	129,6 (15,7)	121,5 (18,9)	131,3 (14,5)	<0,001
Índice cintura/cadera	0,93 (0,09)	1,02 (0,10)	0,90 (0,08)	<0,001
TAS (mmHg)	138,8 (18,1)	137,5 (14,9)	139,1 (18,8)	0,632
TAD (mmHg)	85,0 (11,5)	85,0 (10,9)	85,0 (11,7)	0,986
Colesterol total (mg/dL)	205,6 (42,1)	191,1 (34,7)	209,1 (43,1)	0,013
c-HDL (mg/dL)	49,3 (13,1)	43,9 (11,3)	50,7 (13,2)	0,003
c-LDL (mg/dL)	128,0 (35,3)	116,7 (32,0)	130,9 (35,6)	0,023
Triglicéridos (mg/dL)	145,5 (75,7)	153,9 (69,7)	143,5 (77,1)	0,210
Glucemia (mg/dL)	115,8 (39,8)	116,3 (42,9)	115,6 (39,1)	0,924
Ácido úrico (mg/dL)	5,9 (1,7)	6,8 (1,8)	5,7 (1,6)	<0,001
Impedancia (Ω)	411,4 (74,4)	389,4 (64,9)	416,3 (75,7)	0,089
Masa grasa (%)	45,5	36,9	47,5	<0,001
Masa grasa (kg)	49,1 (13,9)	43,9 (19,6)	50,3 (12,1)	0,030
Masa magra (kg)	57,6 (10,2)	71,3 (10,9)	54,5 (7,0)	<0,001
Agua total (kg)	42,1 (7,4)	52,2 (8,0)	39,9 (5,1)	<0,001

4.3.3 Antecedentes clínicos personales

En la tabla 4.83 se refleja una serie de antecedentes clínicos personales de distintas enfermedades padecidas en la población hospitalaria, resultado del conjunto de los antecedentes clínicos actuales y de los antecedentes clínicos pasados o resueltos.

Tabla 4.83. Antecedentes clínicos en la población hospitalaria

Afección	Global (n = 228) %	Hombres (n = 40) %	Mujeres (n = 180) %	p
Hipertensión arterial	38,8	43,2	37,7	0,309
Hipercolesterolemia	27,9	31,8	26,9	0,315
Diabetes	21,5	20,5	21,7	0,519
Sobrepeso / Obesidad	98,6	100	98,3	0,385
Enf. cardíaca	13,2	15,9	12,6	0,357
Enf. respiratoria	13,0	20,9	11,0	0,075
Enf. digestiva	5,2	2,3	5,9	0,346
Enf. circulatoria	27,9	27,9	27,9	0,569
Enf. neurológica	5,6	9,3	4,7	0,235
Enf. ginecológica	-	-	8,1	-
Cáncer	1,4	2,3	1,2	0,490
Osteoarticular	24,4	18,6	25,9	0,216
Ansiedad	9,3	4,7	10,5	0,240
Depresión	5,1	0,0	6,4	0,089

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.3.4 Consumo de fármacos

Con respecto al consumo de medicamentos en esta muestra, se observó que el 44,1% seguía un tratamiento antihipertensivo, el 23,1% de la muestra con fármacos hipocolesterolemiantes y un 23,1% con hipoglucemiantes. Las diferencias entre sexo las podemos observar en la tabla 4.84.

El consumo de anticonceptivos o tratamiento hormonal sustitutivo llega a alcanzar el 6,4 % de las mujeres, con un mínimo de uso de 0,01 años, un máximo de 13 años, y una media de 0,26 años (DT 1,46) de utilización.

Tabla 4.84. Consumo de fármacos según sexo en la población hospitalaria

Tratamiento	Hombres %	Mujeres %	p
Hipertensión	47,7	43,3	0,356
Colesterol	25,0	22,6	0,437
Diabetes	18,2	24,3	0,259

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.3.5 Antecedentes clínicos familiares

En la tabla 4.85 se observan los antecedentes clínicos familiares de las principales enfermedades cardiovasculares asociadas a la obesidad según sexo.

Tabla 4.85. Antecedentes clínicos familiares en la población hospitalaria

Afección	Familiar	Total %	Hombres %	Mujeres %	p
Enf. cardíaca	Padre	13,3	10,5	13,9	0,402
	Madre	17,7	13,2	18,8	0,290
	Hermanos	7,6	2,6	8,8	0,197
	Hijos	0,0	0,0	0,0	-
	Abuelos	15,2	7,9	17,0	0,122
Hipertensión	Padre	9,6	5,3	10,7	0,308
	Madre	37,9	44,7	36,3	0,216
	Hermanos	12,1	5,1	13,8	0,135
	Hijos	2,0	0,0	2,5	0,323
	Abuelos	13,2	18,4	11,9	0,210
Dislipemia	Padre	9,1	10,5	8,8	0,741
	Madre	16,8	18,4	16,4	0,461
	Hermanos	10,1	10,3	10,1	0,971
	Hijos	3,6	0,0	4,4	0,188
	Abuelos	5,6	7,9	5,0	0,490
Diabetes	Padre	13,1	23,7	10,6	0,032
	Madre	18,7	21,1	18,1	0,415
	Hermanos	10,6	10,3	10,6	0,946
	Hijos	1,0	0,0	1,3	0,488
	Abuelos	18,7	15,8	19,4	0,402

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.3.6 Hábito tabáquico

4.3.6.1. Fumadores

- **Prevalencia de fumadores**

En la actualidad más de un cuarto del total de la población del estudio (el 28,6%) reconoce ser fumador activo. Del grupo de los hombres, el 39,0% son fumadores, mientras que en el grupo de las mujeres son fumadoras el 25,9%, ($p=0,074$).

- **Consumo medio actual de cigarrillos**

Entre todos los fumadores de la muestra se obtuvo una media de 17,3 cigarrillos al día (DT 11,6), con un mínimo de 2 y un máximo de 50 cig./día. Las diferencias entre el consumo medio entre sexos se observan en la figura 4.46.

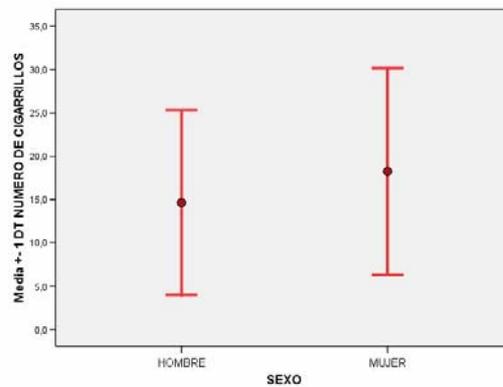


Figura 4.46. Consumo medio actual de cigarrillos según sexo en la población hospitalaria

- **Tiempo en años que fuma**

Entre los fumadores de la muestra se obtuvo una media de 17,9 años fumando (DT 10,2), con un mínimo de medio año y un máximo de 49 años. Las diferencias entre sexos del tiempo medio como fumador se observan en la figura 4.47.

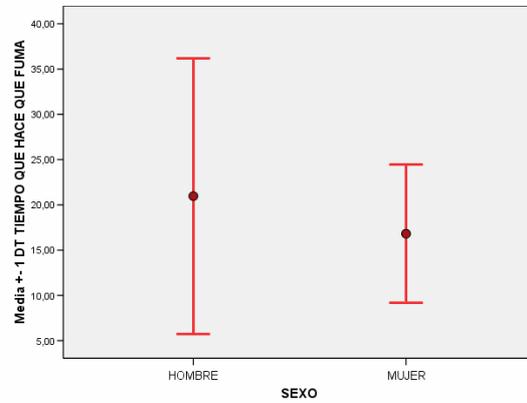


Figura 4.47. Tiempo medio en años como fumador según sexo en la población hospitalaria

4.3.6.2. Exfumadores

- **Prevalencia de exfumadores**

Casi un tercio del total de la población del estudio (el 32,0%) reconoce ser exfumador. Del grupo de los hombres, el 55,6% fueron fumadores, mientras que en el grupo de las mujeres era fumadora el 26,8%, ($p=0,005$).

- **Consumo medio de cigarrillos en el pasado**

Entre todos los exfumadores de la muestra se obtuvo, como consumo en el pasado, una media de 26,8 cigarrillos al día (DT 20,5), con un mínimo de 1 y un máximo de 80 cig./día. Las diferencias del consumo medio entre sexos se observan en la figura 4.48.

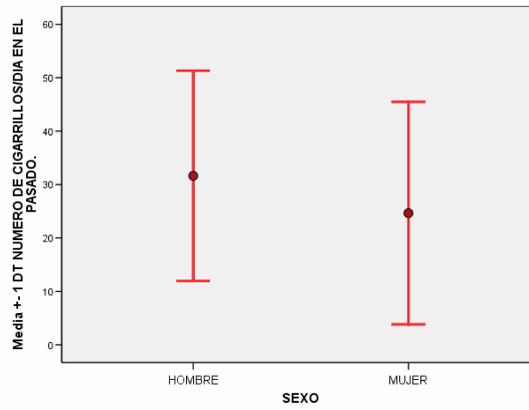


Figura 4.48. Consumo medio de cigarrillos en el pasado según sexo en la población hospitalaria

- **Tiempo en años que estuvo fumando**

Entre los exfumadores de la muestra se obtuvo una media de 16,3 años que estuvieron fumando (DT 13,7), con un mínimo de menos de un año y un máximo de 44 años. Las diferencias entre sexos del tiempo medio como fumador se observan en la figura 4.49.

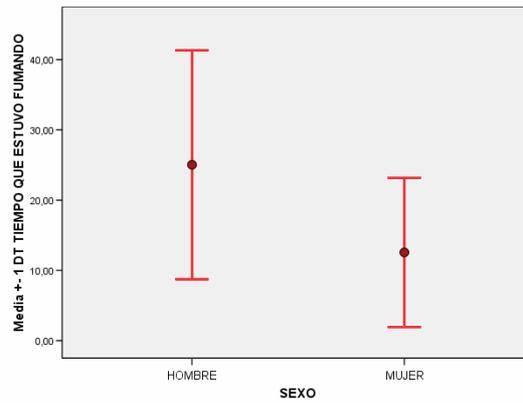


Figura 4.49. Tiempo medio en años como fumador según sexo en la población hospitalaria

- **Tiempo que hace que dejó de fumar**

En los exfumadores de la muestra se obtuvo una media de 6,5 años de tiempo que dejaron de fumar (DT 7,6), con un mínimo de menos de un año y un máximo de 39 años. Las diferencias entre sexos del tiempo medio que hace que dejó de fumar se observan en la figura 4.50.

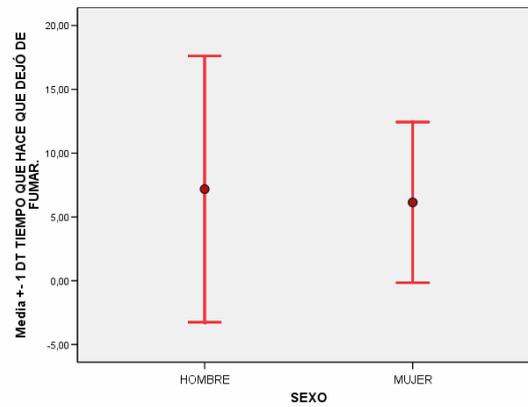


Figura 4.50. Tiempo medio en años que hace que dejó de fumar según sexo en la población hospitalaria

4.3.7 Consumo de alcohol

4.3.7.1 Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas

En todos los sujetos de la muestra se obtuvo la frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas semanalmente. En las siguientes tablas podemos observar las diferencias entre el consumo medio entre sexos entre semana (tabla 4.86) y en el fin de semana (tabla 4.87).

Tabla 4.86. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas entre semana por sexo en la población hospitalaria

Frecuencia de consumo (veces a la semana)	Total	Hombres	Mujeres	P
	media (DT)	media (DT)	media (DT)	
Una caña de cerveza	0,6 (1,9)	2,3 (3,7)	0,2 (0,7)	<0,001
Un vaso de vino blanco	0,2 (1,1)	0,6 (2,4)	0,1 (0,3)	0,004
Un vaso de vino tinto o rosado	0,8 (3,6)	2,6 (7,4)	0,4 (1,6)	0,001
Una copa de champán	0,1 (0,8)	0,3 (1,4)	0,1 (0,5)	0,040
Un carajillo	0,5 (3,4)	1,3 (3,4)	0,3 (3,3)	0,082
Una copa de coñac	0,0 (0,1)	0,1 (0,3)	0,0 (0,0)	0,040
Un vaso de whisky	0,1 (0,5)	0,4 (1,0)	0,0 (0,0)	<0,001
Un cubata	0,2 (1,1)	0,7 (2,5)	0,0 (0,1)	0,001
Una copa de anís	0,0 (0,2)	0,1 (0,3)	0,0 (0,1)	0,105
Una copa de cazalla	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	-
Un martini	0,0 (0,3)	0,1 (0,6)	0,0 (0,1)	0,087
Una copa de vermut	0,1 (0,4)	0,1 (0,6)	0,0 (0,3)	0,416

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

Tabla 4.87. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas el fin de semana por sexo en la población hospitalaria

Frecuencia de consumo (veces a la semana)	Total	Hombres	Mujeres	p
	media (DT)	media (DT)	media (DT)	
Una caña de cerveza	0,3 (0,8)	0,7 (1,2)	0,2 (0,6)	0,001
Un vaso de vino blanco	0,1 (0,3)	0,1 (0,5)	0,0 (0,2)	0,071
Un vaso de vino tinto o rosado	0,2 (0,4)	0,1 (0,6)	0,1 (0,4)	0,079
Una copa de champán	0,1 (0,4)	0,2 (0,9)	0,1 (0,3)	0,056
Un carajillo	0,1 (0,6)	0,2 (0,7)	0,1 (0,5)	0,178
Una copa de coñac	0,0 (0,2)	0,1 (0,4)	0,0 (0,0)	0,001
Un vaso de whisky	0,1 (0,4)	0,3 (0,7)	0,0 (0,3)	<0,001
Un cubata	0,1 (0,6)	0,3 (0,8)	0,1 (0,5)	0,075
Una copa de anís	0,0 (0,1)	0,1 (0,3)	0,0 (0,0)	0,040
Una copa de cazalla	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	-
Un martini	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,845
Una copa de vermut	0,0 (0,2)	0,1 (0,4)	0,0 (0,1)	0,094

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.3.7.2 Consumo medio de alcohol

A través de la frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas se obtuvo la ingesta media diaria de alcohol (ver punto de *Ingestión de alcohol* del apartado 3.3.3.2 de *Actividades y hábitos*), pudiendo clasificar en distintas categorías según el consumo en centímetros cúbicos de alcohol y según la cantidad de gramos de alcohol puro ingerido o Unidades Básicas Estándar (UBEs).

Más de la mitad de la población total se declaró como no consumidores de alcohol o abstemios, casi dos tercios de la población femenina (65,6%) y una tercera parte de la población masculina (34,2%). El resto de la población (40,4%) consumía alcohol a lo largo de la semana en diversos grados de ingesta. La media de alcohol puro consumido diariamente en la muestra fue de 4,5 gr/día (DT 13,6), en los hombres de 15,2 gr/día (DT 26,4) con un consumo máximo de 122,3 gr/día y en las mujeres una media de 1,9 gr/día (DT 5,6) con un consumo máximo de 48,4 gr/día ($p < 0,001$).

En la tabla 4.88 se observa la prevalencia de las distintas categorías según el consumo en centímetros cúbicos de alcohol y según la cantidad de gramos de alcohol puro ingerido o UBEs entre sexos.

Tabla 4.88. Prevalencia por categorías según el consumo de alcohol por sexo en la población hospitalaria

Según el consumo de alcohol puro en cc (Boletín Epidemiológico Semanal)				
Categorías	Total	Hombres	Mujeres	p
Abstemio	59,6%	34,2%	65,6%	<0,001
Bebedor ligero	36,4%	50,0%	33,1%	
Bebedor moderado	3,5%	13,2%	1,3%	
Bebedor alto	0,0%	0,0%	0,0%	
Bebedor excesivo	0,5%	2,6%	0,0%	
Según el consumo de alcohol en gramos o UBEs (Cuevas J)				
Categorías	Total	Hombres	Mujeres	p
Abstemio	59,6%	34,2%	65,6%	<0,001
Consumo moderado	34,4%	47,4%	31,3%	
Consumo de riesgo	3,5%	7,9%	2,5%	
Consumo alcohólico	2,5%	10,5%	0,6%	

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.3.8 Actividad física

4.3.8.1 Hábito de caminar al menos 20 minutos al día

Menos de la mitad (46,9%) de la población tenía el hábito de caminar diariamente al menos 20 minutos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre sexos ($p=0,249$). En la figura 4.51 se muestra la distribución en hombres y mujeres.

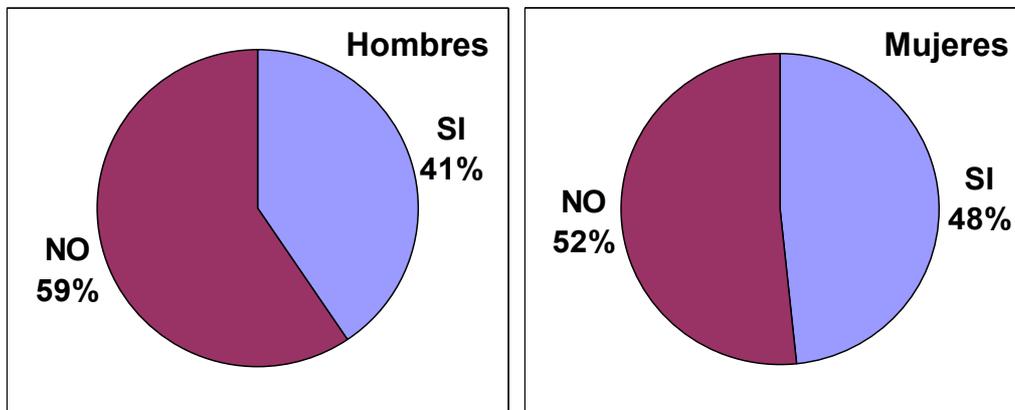


Figura 4.51. Hábito de caminar al menos 20 minutos al día en los hombres y las mujeres de la población hospitalaria

4.3.8.2 Tipos y frecuencia de ejercicio físico

El porcentaje de personas que no practica ningún ejercicio diariamente es del 75,1% (89,5% de los hombres y el 71,7% de las mujeres). Con respecto a la realización de un segundo ejercicio durante la semana se ha observado que tan sólo lo realiza el 3,6% de la población (ninguno de los hombres y el 3,2% de las mujeres). El ejercicio más frecuentemente realizado en la población fue salir a andar (13,1%) y la natación (4,5%).

Al valorar la actividad física según la distribución de Fox y Mathews se observó que un 16,8% realizaba ejercicio de un consumo bajo energético, el 3,6% ejercicio de consumo medio, y finalmente un 4,6% de la población realizaba ejercicio de alto consumo energético. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos en la realización de un primer ejercicio físico ($p=0,124$) ni en la

realización de un segundo ejercicio (0,540). En las figuras 4.52 y 4.53 se muestra la práctica de ejercicio físico según sexo para una primera y segunda actividad física.

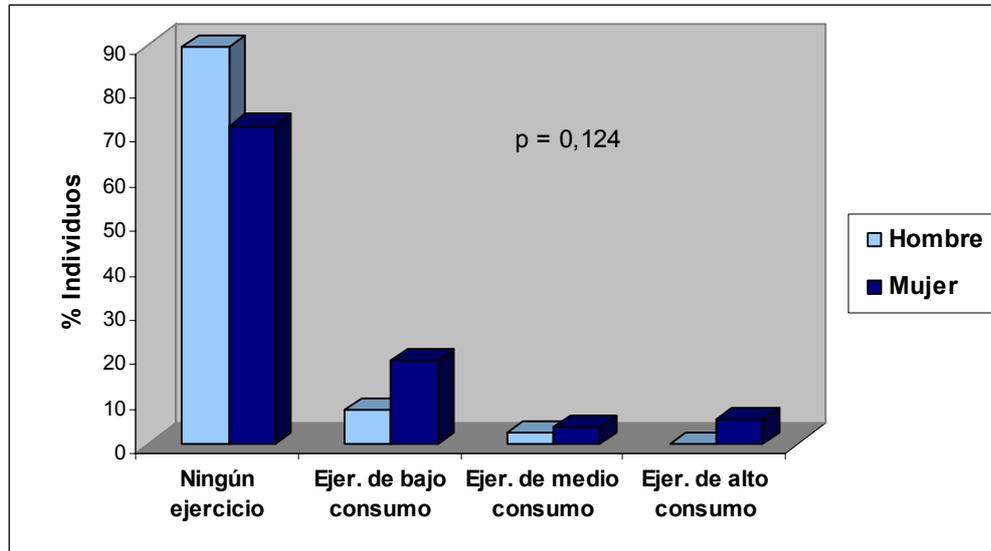


Figura 4.52. Distribución de la práctica de ejercicio físico de la población hospitalaria

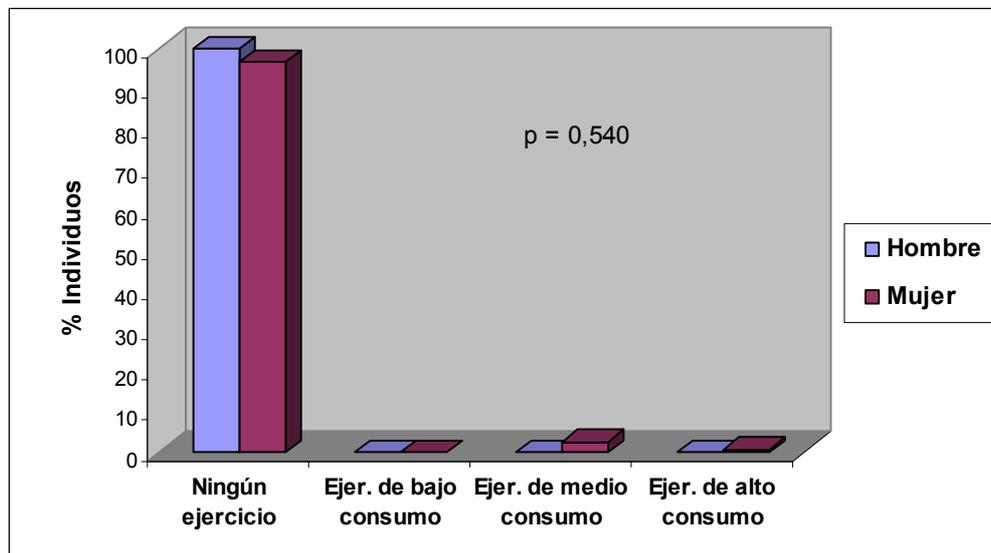


Figura 4.53. Distribución de la práctica de un segundo ejercicio físico de la población hospitalaria

Al cuantificar la actividad física realizada se observa que la población realiza una media de $5,5 \pm 15,1$ METs semanales ($1,9 \pm 9,3$ METs por los varones y $6,3 \pm 16,1$ METs por las mujeres; $p=0,078$).

Al distribuir la población según los quintiles de actividad física de Hu FB et al (1999): quintil 1 (Q1) de 0-2 METs/hora semanales, quintil 2 (Q2) de 2,1-4,6 METs/hora semanales, quintil 3 (Q3) de 4,7-10,4 METs/hora semanales, quintil 4 (Q4) de 10,5-21,7 METs/hora semanales y quintil 5 (Q5) más de 21,8 METs/hora semanales, se observa que el 78,1% de la población se sitúa en el quintil 1, un 0,5% en el quintil 2, un 3,1% en el quintil 3, un 9,9% en el quintil 4, y el 8,3% en el quintil 5. En la figura 4.54 se representa la distribución de quintiles de actividad según sexo:

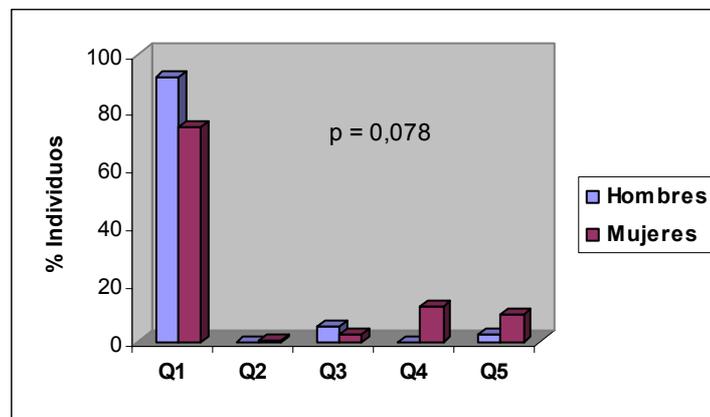


Figura 4.54. Distribución de la actividad física en quintiles según sexo en la población hospitalaria

Tanto para el total de la muestra como por sexos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la cuantificación de quintiles de actividad física según la edad, el número de hijos, el estrés, el estado civil, en la ingesta energética, ni según el hábito de fumar ni el hábito enólico. Sí se observaron diferencias según el nivel de estudios ($p<0,001$) (figura 4.55), y en las mujeres según los antecedentes personales de afección ósea ($p=0,007$) (figura 4.56).

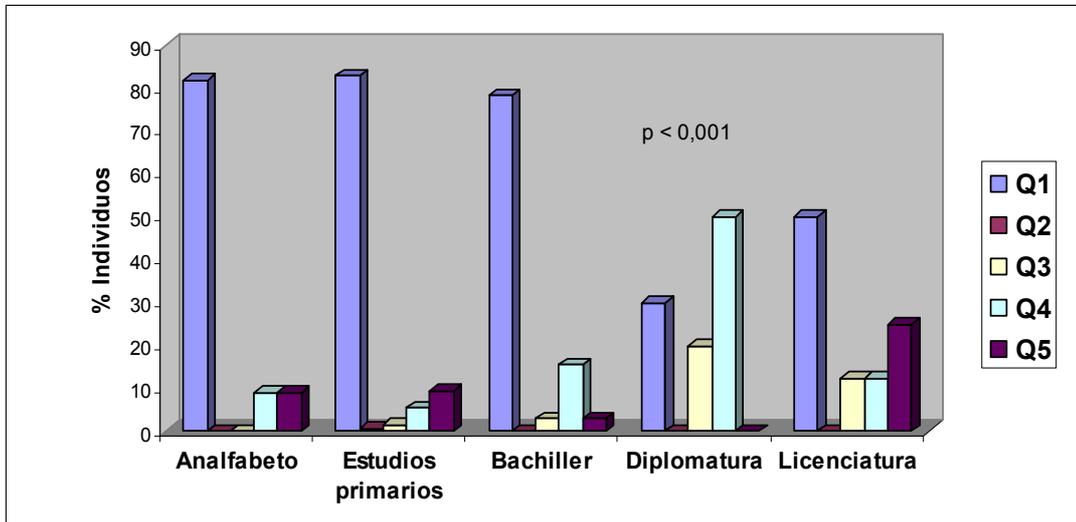


Figura 4.55. Distribución de la actividad física en quintiles según el nivel de estudios en la población hospitalaria

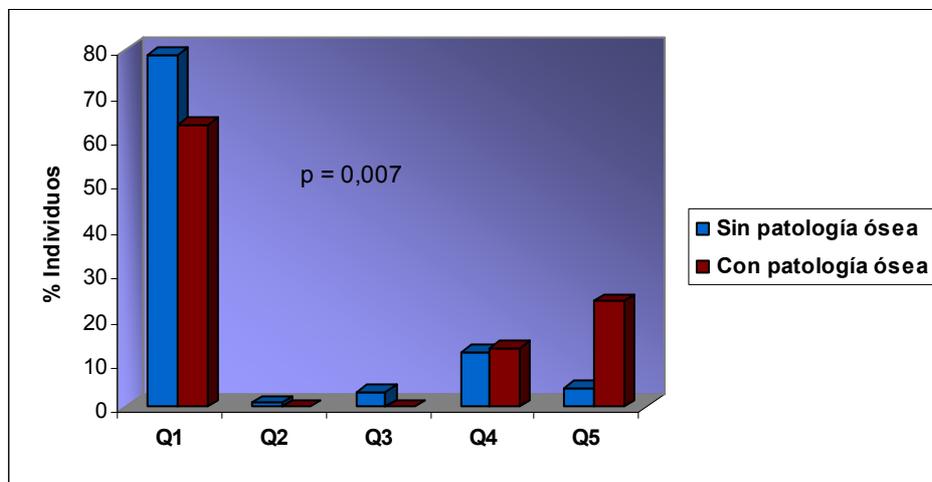


Figura 4.56. Distribución de la actividad física en quintiles según antecedentes de afección ósea en mujeres de la población hospitalaria

4.3.9 Obesidad y factores relacionados en la muestra

4.3.9.1 Prevalencia de obesidad

Todos los individuos de la muestra hospitalaria presentaban un Índice de Masa Corporal mayor de 30 kg/m² (obesidad), con un IMC mayor de 35 kg/m² (obesidad tipo II) el 84,0%, con un IMC mayor de 40 kg/m² (obesidad mórbida) el 52,4,6%, y el 12,9% con obesidad extrema (IMC mayor de 50 kg/m²). En la tabla 4.89 se observa la distribución del IMC por sexo según los distintos grados de exceso de peso.

Respecto a la obesidad abdominal, siguiendo los criterios de marcador de riesgo de la ATP III el 93,9% de los hombres presentaron un perímetro de cintura superior a 102 cm y todas las mujeres una cintura superior a 88 cm, mientras que siguiendo los criterios de riesgo de la Internacional Diabetes Federation el 100% de los hombres y las mujeres presentaron un perímetro de cintura superior a 94 cm y a 80 cm respectivamente. El 57,6% de los hombres presentó un índice de cintura/cadera de riesgo (ICC>1) y el 77,1% de las mujeres presentó un índice de cintura/cadera de riesgo (ICC>0,85).

4.3.9.2 Obesidad en la infancia

Del total de la muestra el 34,4% de los encuestados refiere haber estado obeso durante la infancia. En la tabla 4.89 se muestran las diferencias por sexos.

4.3.9.3 Mantenimiento del peso

El 82,6% de la población refiere haber tenido variaciones en cuanto al mantenimiento o conservación de su peso corporal. En la tabla 4.89 se presentan las diferencias entre sexos.

4.3.9.4 Antecedentes de obesidad

El 98,6% de los propios sujetos de la muestra refería haber tenido algún antecedente de exceso de peso en cualquier momento de su vida. En la tabla 4.89 se reflejan las diferencias entre sexos.

4.3.9.5 Antecedentes familiares de obesidad

En la tabla 4.89 se reflejan los antecedentes de obesidad en los familiares más directos (padres, hermanos, hijos, abuelos y tíos), así como las diferencias entre sexos.

Tabla 4.89. Obesidad, factores relacionados y antecedentes familiares

Variable	Total %	Hombres %	Mujeres %	p	
IMC>35 (kg/m ²)	84,0	76,1	86,0	0,082	
IMC>40 (kg/m ²)	52,4	34,8	57,0	0,006	
IMC>50 (kg/m ²)	12,9	13,0	12,8	0,570	
ICC>1	16,7	57,6	7,8	<0,001	
ICC>0,85	80,6	97,0	77,1	0,004	
Obesidad en la infancia	34,4	40,0	33,1	0,279	
No conservación del peso	82,6	69,4	85,5	0,024	
Antecedentes de obesidad	Él mismo	98,6	100	98,3	0,385
	Padre	18,2	28,9	15,6	0,051
	Madre	40,9	42,1	40,6	0,504
	Hijos	14,6	10,5	15,6	0,303
	Hermanos	32,5	17,9	36,0	0,021
	Abuelos	22,8	23,7	22,6	0,521

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.3.9.6 Edad en la que aumentó el peso

La edad media de la muestra en la que el individuo destaca el aumento de peso fue a los 31,2 años (DT 15,7), en los varones fue algo superior con una media de 36,4 años (DT 15,1), un mínimo de 15 años y un máximo de 58 años, mientras que en las mujeres fue de 29,4 años (DT 15,7) con un mínimo de 4 años y un máximo de 59 años, sin llegar a alcanzar diferencias estadísticamente significativas (p=0,207).

4.3.9.7 Situación en la que aumentó el peso

La mayoría de la muestra con variación de su peso identificaba cinco momentos claves en su vida, destacando fundamentalmente el tener hijos, la adolescencia, la menopausia, la edad adulta y el matrimonio. En la figura 4.57 se observan las distintas situaciones en las que aumentaron de peso los pacientes según su sexo.

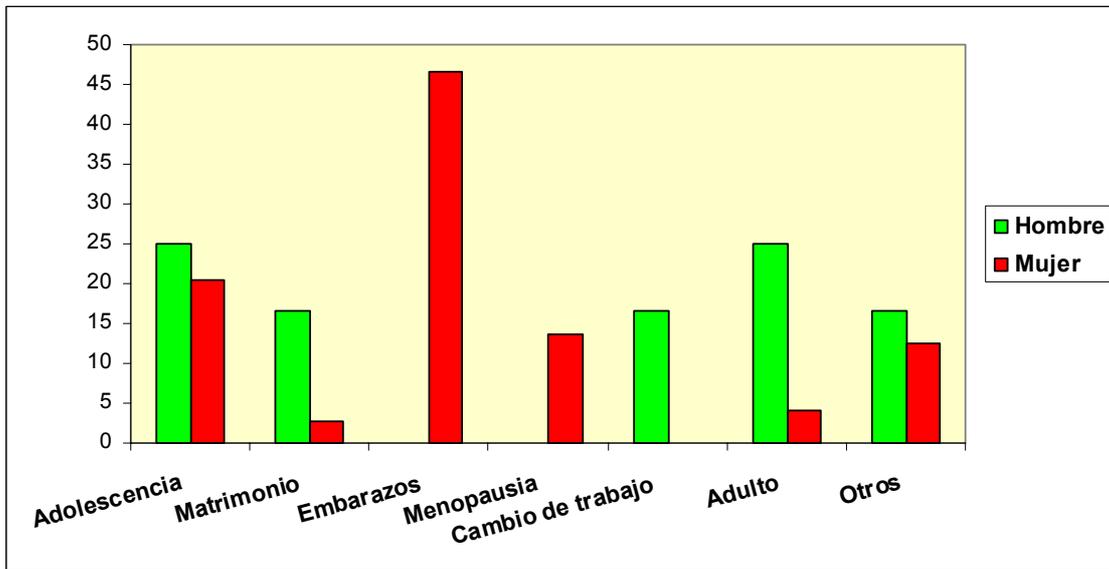


Figura 4.57. Situación en la que aumentó peso por sexo en la población hospitalaria

4.3.10 Hábitos dietéticos

4.3.10.1 Tipo de aceite empleado para cocinar y para las ensaladas

Para cocinar el 67,9% de la población emplea el aceite de oliva, un 18,4% de girasol, el 6,1% utiliza ambos indistintamente, y el resto consume otros tipos de aceite como de semillas, soja u orujo.

Para aliñar las ensaladas el 89,7% de la muestra emplea el aceite de oliva, un 6,7% de girasol, y el resto no consume aceite o utiliza otros tipos de aceite.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre sexos en la utilización de aceite para cocinar ni en el aceite para aliñar ensaladas.

4.3.10.2 Eliminación de la grasa antes de comer

El 69,9% de los individuos quita la grasa de la carne frente a un 22,8% que no, y minoritariamente un 7,2% la elimina en algunas ocasiones. Las diferencias entre sexos las podemos ver en la tabla 4.90.

4.3.10.3 Preferencia en la elaboración de los alimentos

Los alimentos cocinados a la plancha son los mayoritariamente preferidos en la población (69,8%), en segundo lugar los fritos (19,3%), aunque un 10,9% no tuvo preferencias entre fritos y plancha. El porcentaje entre sexos se puede apreciar en la tabla 4.90.

4.3.10.4 Valoración personal de los hábitos dietéticos

La mayoría de personas creía tener una alimentación saludable (62,8%), pero destaca una cuarta parte de la población (el 25,5%) que pensaba que no comía de forma sana, y un 11,7% calificaba su alimentación como regular. En la tabla 4.90 se ve la valoración por sexo.

4.3.10.5 Realización de dietas

La mayor parte de la población del estudio (58,1 %) no estaba realizando ningún tipo de dieta. La distribución por sexo se observa en la tabla 4.90.

4.3.10.6 Tipos de dietas

De la población que realizaba alguna dieta, las más frecuentes fueron la hipocalórica (51,3%), las dietas bajas en grasas (18,5%), las pobres en hidratos de carbono (14,4%) y un 10,5% combinaron estas dos últimas. El resto de dietas fueron muy variadas como la mediterránea, vegetarianas, sin fibra, médicas, etc.

4.3.10.7 Cambios en la alimentación

Menos de la mitad de la muestra (44,4%) refiere haber comido más o menos siempre igual, el 55,6% ha presentado variaciones importantes en sus hábitos alimentarios. En la tabla 4.90 se observa el porcentaje por sexo de los que han modificado su alimentación.

Reducir la cantidad de alimentos ha sido el cambio más frecuente en la población (40,2%), seguido de la reducción de grasas y carnes (17,7%), en tercer lugar destacan aquellos que seguían dietas pautadas por su médico o de algún medio de comunicación (14,7%), también destacan aquellos que disminuyeron los hidratos de carbono (6,9%). Por el contrario, destaca como un 7,9% cambiaron su dieta aumentando la ingesta y un 4,0% empeorando la dieta al ingerir más grasas o hidratos de carbono. El resto siguió otras dietas variadas o modificaciones puntuales en sus hábitos alimentarios.

Tabla 4.90. Hábitos dietéticos en la población hospitalaria

Variable		Total %	Hombres %	Mujeres %	P
Elimina la grasa de la carne		69,9	55,6	73,2	0,078
Preferencia al cocinar	Fritos	19,3	20,0	19,1	0,707
	A la plancha	69,8	65,7	70,7	0,707
Realiza alguna dieta		41,9	30,6	44,5	0,089
Valoran sana su alimentación		62,8	63,6	62,6	0,648
Ha cambiado su alimentación		44,4	50,0	43,1	0,294

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.3.10.8 ¿Respeta todas las comidas?

El 83,6% de la población total estudiada desayunaba todos los días y un 7,2% en algunas ocasiones. En la figura 4.58 se muestra la distribución por sexo ($p=0,065$).

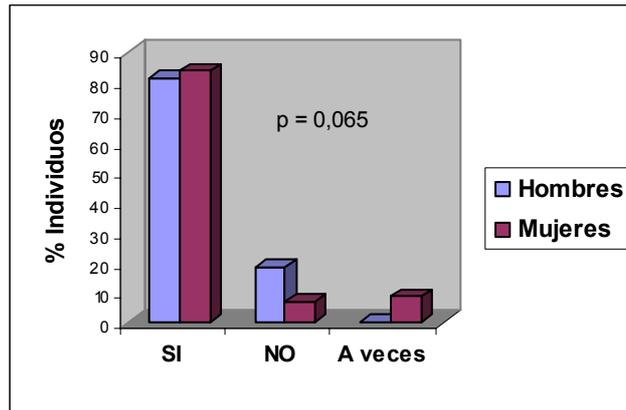


Figura 4.58. Desayuna todos los días según sexo en la población hospitalaria

La comida del día menos respetada fue el almuerzo, con un 37,7% de la población total que almorzaba todos los días y el 14,6% en ocasiones. La frecuencia por sexo de esta comida se representa en la figura 4.59 ($p=0,462$).

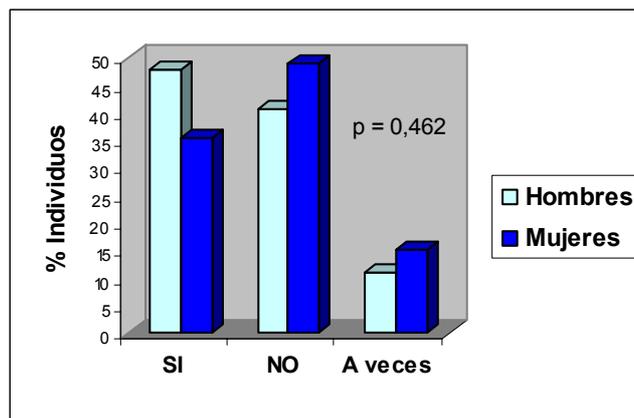


Figura 4.59. Almuerza todos los días según sexo en la población hospitalaria

La comida de mediodía ha sido la más respetada en la muestra (96,8%). En la figura 4.60 se observan las frecuencias del hábito de comer a mediodía todos los días según sexo ($p=0,891$).

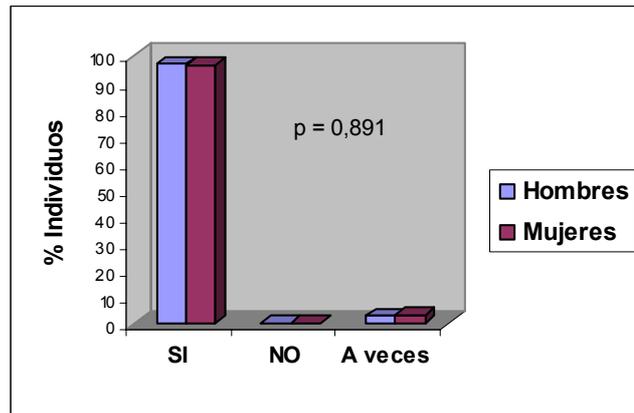


Figura 4.60. Comida de mediodía todos los días según sexo en la población hospitalaria

La merienda fue la segunda comida del día menos respetada en la población, un 42,4% merendaban todos los días y un 20,5% a veces. Las diferencias entre sexos se ven representadas en la figura 4.61 ($p=0,161$).

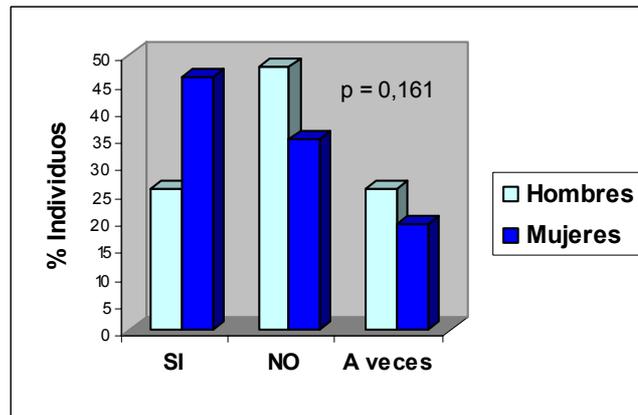


Figura 4.61. Merienda todos los días según sexo en la población hospitalaria

La segunda comida del día en importancia fue la cena, respetándose en el 93,9% y en un 5,5% en ocasiones. Se observa la distribución por sexos en la costumbre de cenar todos los días en la figura 4.62 ($p=0,863$).

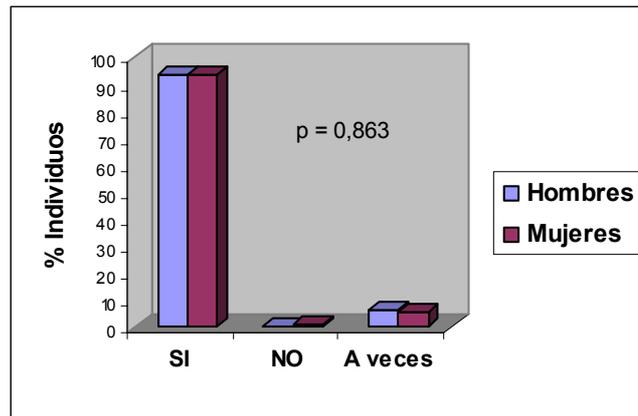


Figura 4.62. Cena todos los días según sexo en la población hospitalaria

4.3.10.9 Comida más abundante

La comida tuvo el porcentaje más alto (74,3%) como la ingesta más importante de todo el día, un 11,2% respondió que la cena era la más abundante, otro 11,8% en los que tanto la comida como la cena eran las más importantes, solamente el 1,1% lo hacían durante el desayuno y un 1,1% en el almuerzo. En la figura 4.63 se representan las diferencias observadas en la comida con ingesta más abundante a lo largo del día entre sexo ($p=0,570$).

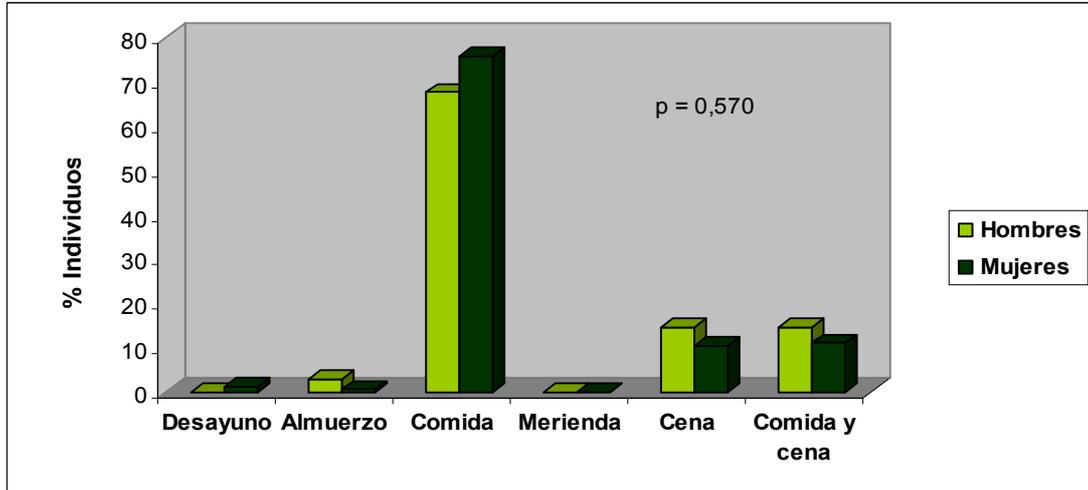


Figura 4.63. Comida más abundante según sexo en la población hospitalaria

4.3.10.10 Hábito de picar entre comidas

La mayoría de los individuos (62,2%) pica entre comidas en alguna ocasión, pican algunos días a la semana el 31,4%, un 12,4% solamente durante los fines de semana y el 16,8% restante pica todos los días. El 39,5% (40,0% de los hombres y 39,3% de las mujeres; $p=0,570$) refiere no picar nunca entre comidas. En la figura 4.64 se muestra la distribución de picar entre las comidas según sexo ($p=0,964$).

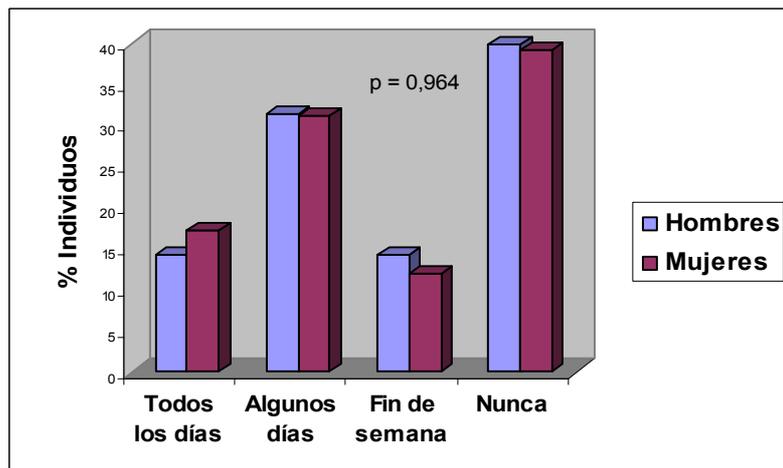


Figura 4.64. Momento en el que pica entre comidas según sexo en la población hospitalaria

4.3.11 Frecuencia en el consumo de alimentos

En la tabla 4.91 se observa la frecuencia en el consumo de alimentos tras concentrar los distintos alimentos del cuestionario en grupos según su afinidad en la composición de nutrientes.

Tabla 4.91. Frecuencia en el consumo de alimentos por sexo en la población hospitalaria

Alimento (veces a la semana)	Global media (DT)	Hombres media (DT)	Mujeres media (DT)	p
Leche, yogur	15,6 (9,9)	12,6 (9,1)	16,3 (9,9)	0,043
Quesos	3,8 (4,5)	4,5 (6,0)	3,6 (4,1)	0,275
Flan, batidos	0,6 (1,7)	0,7 (1,4)	0,6 (1,7)	0,752
Lácteos totales	19,6 (11,2)	17,4 (12,6)	20,1 (10,9)	0,191
Bollería	8,3 (15,1)	9,5 (17,5)	8,0 (14,5)	0,592
Chocolates	1,0 (4,2)	1,6 (5,2)	0,9 (4,0)	0,373
Pan, cereales, pastas	11,6 (8,4)	13,8 (11,0)	11,1 (7,6)	0,078
Huevos	2,6 (2,3)	3,1 (1,8)	2,5 (2,4)	0,212
Carnes blancas	2,5 (2,0)	2,5 (1,9)	2,6 (2,1)	0,829
Carnes rojas	3,4 (2,7)	3,7 (2,8)	3,3 (2,8)	0,470
Fiambres	5,6 (4,5)	6,5 (4,2)	5,3 (4,5)	0,154
Pescados	2,5 (2,0)	2,2 (1,9)	2,6 (2,0)	0,265
Conservas	1,2 (1,5)	1,6 (1,8)	1,1 (1,4)	0,036
Verduras	31,7 (19,6)	24,9 (15,7)	33,4 (20,1)	0,019
Legumbres	1,6 (1,3)	1,6 (1,3)	1,6 (1,4)	0,861
Frutas	20,3 (14,7)	20,8 (13,8)	20,3 (15,0)	0,919
Frutos secos	1,4 (2,9)	1,9 (3,3)	1,3 (2,7)	0,247
Aceites, grasas	13,5 (7,6)	13,4 (9,2)	13,5 (7,2)	0,976
Café, té	6,4 (7,6)	6,0 (7,2)	6,4 (7,7)	0,780

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

En la tabla 4.92 se observa la frecuencia en el consumo de alimentos distribuyendo la muestra en cuatro grupos de edades: menores de 30 años, de 30 a 44, de 45 a 64, y los de 65 o más años.

Tabla 4.92. Frecuencia en el consumo de alimentos por grupos de edad en la población hospitalaria

Alimento (veces a la semana)	< 30 años media (DT)	30-44 años media (DT)	45-64 años media (DT)	≥ 65 años media (DT)	p*	p**
Leche, yogur	10,7 (8,3)	15,8 (10,3)	17,4 (10,4)	14,3 (6,8)	0,020	0,130
Quesos	5,1 (6,7)	3,2 (4,7)	3,8 (3,7)	3,3 (3,2)	0,302	0,198
Flan, batidos	1,8 (3,2)	0,6 (1,3)	0,3 (1,0)	0,5 (1,2)	0,001	0,002
Lácteos totales	16,6 (9,1)	19,3 (12,9)	21,3 (11,7)	17,7 (7,2)	0,203	0,596
Bollería	7,5 (17,2)	11,2 (18,9)	8,4 (13,5)	3,8 (6,8)	0,255	0,277
Chocolates	2,5 (6,2)	1,9 (6,3)	0,1 (0,3)	0,6 (2,7)	0,022	0,034
Pan, cereales, pastas	13,0 (10,3)	11,7 (8,0)	11,0 (8,4)	11,8 (7,4)	0,771	0,571
Huevos	2,7 (2,0)	2,7 (2,2)	2,9 (2,6)	1,8 (1,2)	0,252	0,193
Carnes blancas	2,8 (2,0)	2,7 (2,4)	2,5 (1,8)	2,2 (1,8)	0,626	0,229
Carnes rojas	4,7 (2,8)	3,2 (2,1)	3,5 (3,1)	2,3 (1,8)	0,017	0,004
Fiambres	6,1 (3,3)	6,2 (4,9)	5,6 (4,8)	3,6 (2,7)	0,096	0,034
Pescados	1,9 (1,5)	2,1 (2,2)	2,9 (1,7)	3,1 (2,8)	0,027	0,013
Conservas	0,9 (1,2)	1,0 (1,2)	1,3 (1,6)	1,5 (1,8)	0,343	0,093
Verduras	22,9 (13,6)	30,2 (18,0)	34,7 (22,0)	34,0 (17,6)	0,043	0,021
Legumbres	1,8 (1,4)	1,5 (1,2)	1,7 (1,3)	1,4 (1,6)	0,618	0,321
Frutas	17,5 (16,8)	18,8 (11,8)	20,8 (16,0)	24,7 (12,9)	0,273	0,058
Frutos secos	2,5 (3,9)	1,6 (2,9)	1,1 (2,7)	1,3 (1,6)	0,178	0,098
Aceites, grasas	14,0 (9,5)	14,1 (7,2)	13,1 (7,6)	12,7 (6,2)	0,817	0,440
Café, té	3,9 (5,2)	6,8 (7,5)	7,3 (8,5)	4,9 (6,0)	0,155	0,577

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

4.3.12 Composición de nutrientes y energía de la ingesta

En la tabla 4.93 se observa la composición de nutrientes y la energía aportada en la ingesta diaria calculada a través del cuestionario del consumo de alimentos según su composición de nutrientes.

Tabla 4.93. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por sexo en la población hospitalaria

Variable	Global media (DT)	Hombres media (DT)	Mujeres media (DT)	p
Hidratos de carbono (gr)	256,0 (111,1)	306,1 (119,8)	243,6 (105,6)	0,002
Proteínas (gr)	92,9 (36,1)	110,7 (40,1)	88,6 (33,8)	0,001
Lípidos (gr)	86,2 (38,2)	103,1 (45,9)	81,9 (34,9)	0,002
AG monoinsaturados (gr)	43,6 (20,3)	54,2 (25,2)	40,9 (18,1)	<0,001
AG poliinsaturados (gr)	16,1 (9,2)	18,7 (9,8)	15,5 (8,9)	0,055
AG saturados (gr)	22,4 (14,7)	30,1 (15,9)	20,4 (13,8)	<0,001
Energía total (Kcal)	2171,6 (830,0)	2595,7 (945,3)	2066,3 (766,6)	<0,001
Energía de carbohidratos	1024,1 (444,3)	1224,2 (479,0)	974,4 (422,5)	0,002
Energía de proteínas	371,9 (144,4)	443,1 (160,6)	354,2 (135,0)	0,001
Energía de lípidos	775,6 (343,9)	928,3 (413,5)	737,7 (314,6)	0,002
Proporción respecto del aporte energético total (%)				
Hidratos de carbono	46,8	47,1	46,7	0,797
Proteínas	17,4	17,3	17,4	0,896
Lípidos	35,8	35,6	35,9	0,835
AG monoinsaturados	18,7	19,5	18,5	0,398
AG poliinsaturados	6,7	6,4	6,8	0,579
AG saturados	9,0	10,4	8,7	0,010

AG: Ácidos grasos. **p*:** valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

En la siguiente tabla se observa la composición de nutrientes y la energía aportada en la ingesta diaria calculada a través del cuestionario del consumo de alimentos según su composición de nutrientes para el total de la muestra hospitalaria (tabla 4.94) y por sexos (tablas 4.95 y 4.96), distribuyéndola en cuatro grupos de edades: menores de 30 años, de 30 a 44, de 45 a 64, y los de 65 o más años.

Tabla 4.94. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por grupos de edad en la muestra total de la población hospitalaria

Variable	< 30 años media (DT)	30-44 años media (DT)	45-64 años media (DT)	≥ 65 años media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	291,7 (112,1)	258,9 (115,9)	250,8 (109,9)	230,2 (100,3)	0,236	0,044
Proteínas (gr)	100,2 (34,6)	88,9 (35,9)	95,5 (37,5)	85,4 (32,9)	0,368	0,224
Lípidos (gr)	99,6 (45,8)	90,4 (37,9)	83,3 (36,1)	72,8 (33,2)	0,059	0,008
AG monoinsaturados (gr)	51,8 (26,3)	45,8 (17,4)	41,3 (20,9)	38,1 (14,2)	0,050	0,009
AG poliinsaturados (gr)	16,8 (8,5)	17,4 (10,3)	16,0 (9,1)	13,0 (7,3)	0,256	0,104
AG saturados (gr)	28,9 (17,0)	23,8 (17,3)	20,8 (11,0)	17,8 (15,6)	0,030	0,004
Energía total (Kcal)	2464,3 (887,7)	2205,1 (862,9)	2135,4 (799,9)	1917,5 (744,5)	0,120	0,017
Energía de carbohidratos	1166,8 (448,3)	1035,5 (463,5)	1003,3 (439,6)	920,7 (401,3)	0,236	0,044
Energía de proteínas	400,7 (138,3)	355,9 (143,9)	382,0 (149,9)	341,6 (131,9)	0,368	0,224
Energía de lípidos	896,8 (412,6)	813,6 (341,9)	750,1 (324,8)	655,2 (298,4)	0,059	0,008
Proporción respecto del aporte energético total (%)						
Hidratos de carbono	47,8	46,4	46,3	47,9	0,713	0,941
Proteínas	16,6	16,4	18,1	17,9	0,012	0,045
Lípidos	35,6	37,2	35,5	34,1	0,380	0,343
AG monoinsaturados	18,7	19,8	17,8	19,4	0,342	0,970
AG poliinsaturados	6,0	6,9	6,9	5,9	0,222	0,832
AG saturados	10,1	9,3	8,8	7,9	0,171	0,028

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Tabla 4.95. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por grupos de edad en la muestra de hombres de la población hospitalaria

Variable	< 30 años media (DT)	30-44 años media (DT)	45-64 años media (DT)	≥ 65 años media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	365,3 (101,4)	315,7 (139,7)	297,0 (108,7)	164,1 (18,8)	0,091	0,012
Proteínas (gr)	134,6 (28,1)	108,7 (49,7)	107,7 (36,9)	70,2 (8,9)	0,106	0,020
Lípidos (gr)	133,6 (48,1)	106,4 (37,8)	93,2 (47,0)	64,2 (6,8)	0,084	0,019
AG monoinsaturados (gr)	62,7 (24,8)	53,9 (22,7)	51,9 (29,3)	44,6 (1,4)	0,699	0,295
AG poliinsaturados (gr)	23,5 (9,0)	18,5 (9,8)	18,0 (10,5)	10,3 (0,9)	0,242	0,052
AG saturados (gr)	43,7 (18,9)	28,5 (14,3)	26,7 (13,1)	17,9 (6,6)	0,031	0,013
Energía total (Kcal)	3202,3 (775,9)	2655,1 (1028,7)	2457,9 (880,2)	1514,4 (105,9)	0,047	0,007
Energía de carbohidratos	1461,2 (405,6)	1262,7 (558,9)	1188,2 (434,7)	656,4 (75,2)	0,091	0,012
Energía de proteínas	538,4 (112,5)	434,9 (198,6)	430,9 (147,7)	280,6 (35,8)	0,106	0,020
Energía de lípidos	1202,7 (432,6)	957,4 (340,4)	838,8 (423,3)	577,4 (60,9)	0,084	0,019
Proporción respecto del aporte energético total (%)						
Hidratos de carbono	45,8	46,8	48,7	43,4	0,609	0,721
Proteínas	17,2	16,5	17,7	18,6	0,709	0,426
Lípidos	37,0	36,7	33,6	38,1	0,562	0,999
AG monoinsaturados	17,9	18,8	19,4	26,5	0,341	0,079
AG poliinsaturados	6,5	6,4	6,5	6,1	0,996	0,851
AG saturados	12,1	9,8	10,0	10,5	0,668	0,608

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Tabla 4.96. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por grupos de edad en la muestra de mujeres de la población hospitalaria

Variable	< 30 años media (DT)	30-44 años media (DT)	45-64 años media (DT)	≥ 65 años media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	258,9 (102,7)	245,4 (106,9)	239,8 (108,1)	239,2 (103,7)	0,916	0,532
Proteínas (gr)	84,9 (25,0)	84,3 (30,8)	92,6 (37,3)	87,5 (34,6)	0,606	0,626
Lípidos (gr)	84,5 (36,8)	86,6 (37,5)	80,9 (32,9)	74,0 (35,2)	0,569	0,276
AG monoinsaturados (gr)	46,9 (26,2)	43,8 (15,5)	38,8 (17,7)	37,2 (14,9)	0,175	0,052
AG poliinsaturados (gr)	13,9 (6,6)	17,2 (10,5)	15,5 (8,8)	13,4 (7,8)	0,349	0,729
AG saturados (gr)	22,3 (11,3)	22,6 (17,9)	19,4 (10,1)	17,8 (16,5)	0,468	0,218
Energía total (Kcal)	2136,3 (735,4)	2097,9 (795,5)	2058,4 (766,7)	1972,4 (778,4)	0,908	0,481
Energía de carbohidratos	1035,9 (410,9)	981,5 (427,8)	959,1 (432,2)	956,8 (414,9)	0,916	0,532
Energía de proteínas	339,5 (100,1)	337,2 (123,3)	370,3 (149,1)	349,9 (138,4)	0,606	0,626
Energía de lípidos	760,9 (331,2)	779,3 (337,3)	728,9 (296,6)	665,8 (316,9)	0,569	0,276
Proporción respecto del aporte energético total (%)						
Hidratos de carbono	48,7	46,4	45,8	48,6	0,353	0,922
Proteínas	16,3	16,4	18,2	17,8	0,018	0,053
Lípidos	34,9	37,3	35,9	33,5	0,304	0,458
AG monoinsaturados	19,0	20,0	17,4	18,5	0,220	0,493
AG poliinsaturados	5,8	7,1	7,1	5,8	0,174	0,989
AG saturados	9,3	9,2	8,5	7,6	0,303	0,102

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

4.3.13 Características generales relacionadas con la obesidad mórbida

En esta sección se muestran las características generales analizadas en el punto 4.3.1 de la población hospitalaria en relación a la obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$). En la muestra desarrollamos las características de la edad, sexo, origen geográfico, nivel de estudios, el estado civil, la situación laboral del individuo y de su pareja, el número de hijos, el nivel de estrés laboral y de la vida cotidiana, y en las mujeres la edad de aparición de la menarquia y la menopausia.

4.3.13.1 Características sociodemográficas

- **Sexo y edad**

El 34,8% de los hombres de la población hospitalaria presentaba obesidad mórbida frente al 57,0% de las mujeres ($p=0,006$).

La media de edad en los individuos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ fue de 46,4 años (DT 15,1) ($43,1 \pm 14,0$ años para el grupo masculino y $47,7 \pm 15,4$ años en el grupo femenino), y para los sujetos con obesidad mórbida fue de 48,5 años (DT 12,7) ($50,6 \pm 14,3$ años para los hombres y $48,1 \pm 12,5$ años en las mujeres) ($p=0,270$).

- **Origen geográfico**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el origen según la comunidad autónoma de nacimiento en relación a la obesidad mórbida ($p=0,302$). Destaca la Comunidad Valenciana que representa el 63,8% de la muestra con obesidad e $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y del 55,9% de la población con obesidad mórbida. El resto de la muestra presenta una distribución según su origen similar a la descrita en el apartado 4.3.1.1.

- **Nivel de estudios**

Respecto al nivel de estudios se observó en la muestra global que los sujetos con obesos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ presentaban un nivel de estudios similar que los individuos obesos mórbidos: no saben leer ni escribir el 2,1% de los sujetos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y el 8,7% de los obesos mórbidos, con estudios primarios encontramos el 69,1% de los no mórbidos y el 67,0% de los sujetos con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$, con estudios de bachiller se

vió el 18,1% de los no mórbidos y el 16,5% de los sujetos con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$, con una diplomatura o ingeniería técnica el 6,4% de los individuos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y el 3,9% de los obesos mórbidos, y con una licenciatura el 4,3% de los no obesos mórbidos mientras que en obesos mórbidos el 3,9% ($p=0,334$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en hombres ($p=0,727$) ni en mujeres ($p=0,373$).

- **Ocupación profesional**

En cuanto al puesto de trabajo de los participantes del estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ser obeso mórbido o no ($p=0,257$), ni al diferenciar entre hombres ($p=0,345$) y mujeres ($p=0,431$).

- **Estado civil**

La situación civil en los obesos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ fue similar a la de los individuos con obesidad mórbida ($p=0,564$): el 23,2% de los no obesos mórbidos son solteros mientras que en los mórbidos el 16,3%, están casados el 68,4% de los sujetos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y el 71,2% de los que tienen un $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$, son viudos el 4,2% de los no obesos mórbidos y el 6,7% de los obesos mórbidos, y observamos que el 4,2% de los obesos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ están divorciados mientras que obesos mórbidos el 5,8%. No se observaron diferencias tanto para los hombres ($p=0,178$) como para las mujeres ($p=0,622$).

Al analizar la asociación del estado civil estar casado y la obesidad mórbida mediante regresión logística se obtuvo una $OR=1,33$; IC del 95%: 0,87-2,03 ($p=0,195$) y tras el ajuste por edad se obtuvo una $OR=1,25$; IC del 95%: 0,77-2,04 ($p=0,364$).

4.3.13.2. Otras características de la muestra

- **Número de hijos**

En la muestra, la media de número de hijos para los individuos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ es de 1,88 por persona (DT 1,67), con un mínimo de ningún hijo y un máximo de 8 hijos, mientras que para los sujetos con obesidad mórbida la media de número de hijos es de 2,14 por persona (DT 1,63), con un mínimo de ningún hijo y un máximo de 8 hijos ($p=0,267$). Tanto en hombres como en mujeres no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Al analizar la asociación del tener más de 2 hijos y la obesidad mórbida mediante regresión logística se obtuvo una OR=1,10; IC del 95%: 0,93-1,31 (p=0,266), y tras el ajuste por edad, sexo y nivel de estudios se obtuvo una OR=1,02; IC del 95%: 0,82-1,27 (p=0,839).

- **Situación laboral de la pareja**

El 24,5% de los sujetos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ no tiene pareja y de los que tienen pareja, el 31,9% de éstas no tenían trabajo, mientras que en el grupo de obesos mórbidos el 23,5% no tiene pareja, y de los que tienen pareja, el 29,4% de éstas no tenían trabajo (p=0,884). No se observaron diferencias tanto en hombres (p=0,545) como en las mujeres (p=0,870).

- **Nivel de estrés laboral y en la vida cotidiana**

Medido con una escala del 1 al 5, la media del estrés que produce el trabajo fue en los obesos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ de 3,0 (DT 1,3) y en obesos mórbidos de 2,9 (DT 1,3) (p=0,717). Sin observarse diferencias por sexo. En el estrés que produce la vida fue en obesos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ de 2,9 (DT 1,2) y en obesos mórbidos de 3,3 (DT 1,3) (p=0,032). Estas diferencias se observaron en el grupo de las mujeres obesas con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ de 3,0 (DT 1,3) y en obesos mórbidos de 3,4 (DT 1,2) (p=0,050).

- **Menarquia y menopausia**

La edad media de aparición de la menarquia en el grupo de mujeres de la muestra con obesidad e $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ es de 12,4 años (DT 2,2), con un mínimo de 8,5 años de edad y un máximo de 20 años, y en las mujeres obesas mórbidas es de 11,9 años (DT 1,9), con un mínimo de 9 años de edad y un máximo de 18 años (p=0,134).

El 51,4% de las mujeres no obesas mórbidas y el 52,7% de las obesas con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ participantes en el estudio se encuentran en el período hormonal de la menopausia. La edad media de aparición de la menopausia en las mujeres obesas con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ es de 46,9 años (DT 6,7) con un mínimo de 36 años y un máximo de 62 años, y de las mujeres con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ es de 46,2 años (DT 6,4) con un mínimo de 32 años y un máximo de 55 años (p=0,635).

4.3.14 Medidas antropométricas y bioquímicas relacionadas con la obesidad mórbida

En la tabla 4.97 se reflejan las medias de los parámetros antropométricos y bioquímicos para la población hospitalaria y según si es obeso mórbido o no.

Tabla 4.97. Valores medios de los parámetros antropométricos y bioquímicos en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria

Variable	Global	IMC<40 kg/m ²	IMC≥40 kg/m ²	p
	media (DT)	media (DT)	media (DT)	
Peso (kg)	108,6 (22,2)	94,9 (12,0)	121,1 (22,0)	<0,001
Talla (m)	1,61 (0,09)	1,63 (0,09)	1,60 (0,08)	0,021
IMC (kg/m ²)	41,7 (8,1)	35,7 (2,9)	47,1 (7,4)	<0,001
Cintura (cm)	119,5 (16,5)	110,4 (12,2)	128,1 (15,3)	<0,001
Cadera (cm)	129,6 (15,7)	118,9 (9,5)	139,8 (13,6)	<0,001
Índice cintura/cadera	0,93 (0,09)	0,93 (0,11)	0,92 (0,08)	0,329
TAS (mmHg)	138,8 (18,1)	135,1 (17,1)	142,2 (18,2)	0,005
TAD (mmHg)	85,0 (11,5)	83,6 (11,8)	86,3 (11,1)	0,090
Colesterol total (mg/dL)	205,6 (42,1)	211,0 (39,7)	200,6 (43,8)	0,073
c-HDL (mg/dL)	49,3 (13,1)	50,5 (12,4)	48,2 (13,7)	0,226
c-LDL (mg/dL)	128,0 (35,3)	131,9 (32,3)	124,2 (37,9)	0,124
Triglicéridos (mg/dL)	145,5 (75,7)	149,5 (85,4)	141,9 (65,7)	0,464
Glucemia (mg/dL)	115,8 (39,8)	113,3 (42,4)	118,0 (37,2)	0,395
Ácido úrico (mg/dL)	5,9 (1,7)	5,6 (1,6)	6,2 (1,8)	0,006
Impedancia (Ω)	411,4 (74,4)	447,0 (60,5)	378,6 (71,2)	<0,001
Masa grasa (%)	45,5	41,9	49,0	<0,001
Masa grasa (kg)	49,1 (13,9)	39,9 (7,1)	57,8 (13,1)	<0,001
Masa magra (kg)	57,6 (10,2)	55,2 (9,2)	59,7 (10,6)	0,006
Agua total (kg)	42,1 (7,4)	40,4 (6,7)	43,7 (7,8)	0,007

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.3.15 Antecedentes personales relacionados con el grado de obesidad

En la tabla 4.98 se refleja una serie de antecedentes clínicos personales de distintas enfermedades padecidas en la población hospitalaria, resultado del conjunto de los antecedentes clínicos actuales y de los antecedentes clínicos pasados o resueltos (visto en apartado 4.3.3) en relación con presentar obesidad con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$).

Todas las condiciones patológicas son referidas para el conjunto de la muestra, claro está, a excepción de los antecedentes de afección ginecológica que sólo son referidos para el grupo de las mujeres.

Tabla 4.98. Antecedentes clínicos relacionados con el grado de obesidad en la población hospitalaria

Afección	IMC < 40 kg/m ² %	IMC ≥ 40 kg/m ² %	p
Hipertensión arterial	32,4	44,7	0,041
Hipercolesterolemia	31,4	24,6	0,163
Diabetes	19,0	23,7	0,252
Enf. cardíaca	9,5	16,7	0,087
Enf. respiratoria	5,9	14,8	0,027
Enf. digestiva	5,9	2,7	0,249
Enf. circulatoria	25,5	29,6	0,303
Enf. neurológica	3,9	2,6	0,585
Enf. ginecológica	8,1	8,2	0,609
Cáncer	1,0	0,9	0,720
Osteoarticular	19,6	23,5	0,300
Ansiedad	5,9	7,8	0,386
Depresión	2,9	2,6	0,881

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

En la tabla 4.99 el riesgo de padecer las distintas enfermedades estudiadas en la población hospitalaria a través de los antecedentes clínicos actuales y de los antecedentes clínicos pasados o resueltos, en relación con la obesidad mórbida mediante análisis de regresión logística simple y múltiple.

Tabla 4.99. Riesgo de padecer una enfermedad en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria

Afección	OR*	IC 95%*	p*	OR**	IC 95%**	p*
Hipertensión arterial	1,69	0,98-2,93	0,062	1,80	0,97-3,31	0,061
Hipercolesterolemia	0,71	0,39-1,29	0,258	0,66	0,35-1,24	0,197
Hipertrigliceridemia	0,61	0,30-1,23	0,166	0,59	0,29-1,22	0,156
Diabetes	1,32	0,69-2,53	0,405	1,28	0,65-2,50	0,474
Enf. cardiaca	1,90	0,84-4,30	0,124	2,10	0,86-4,77	0,109
Enf. respiratoria	2,78	1,05-7,34	0,040	3,35	1,20-9,33	0,021
Enf. digestiva	0,89	0,06-14,35	0,932	0,83	0,05-13,94	0,828
Enf. circulatoria	1,23	0,67-2,23	0,503	1,21	0,66-2,23	0,540
Enf. neurológica	0,66	0,14-3,00	0,587	1,14	0,22-5,92	0,880
Enf. ginecológica	1,01	0,33-3,04	0,990	1,01	0,33-3,05	0,986
Cáncer	1,82	0,16-20,37	0,627	2,16	0,18-26,21	0,545
Osteoarticular	1,26	0,66-2,41	0,490	1,12	0,57-2,20	0,746
Ansiedad	1,36	0,47-3,96	0,574	1,24	0,42-3,68	0,698
Depresión	1,62	0,46-5,70	0,454	1,36	0,38-4,83	0,637

OR: Odds Ratio; **IC:** Intervalo de Confianza; *: estimaciones brutas; **: estimaciones ajustadas por edad y sexo

4.3.16 Consumo de fármacos relacionados con la obesidad mórbida

Con respecto al consumo de medicamentos en esta muestra, se observó que en los individuos obesos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ el 32,4% seguía un tratamiento antihipertensivo mientras que en los individuos con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ el 54,7% ($p=0,001$). Respecto a fármacos hipocolesterolemiantes, estaban con tratamiento el 22,9% de los individuos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y un 23,3% de los sujetos con obesidad mórbida ($p=0,535$). El 21,0% de los individuos obesos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ tomaba hipoglucemiantes, mientras que en los sujetos obesos el 25,0% ($p=0,290$). Las diferencias entre sexo las podemos observar en la tabla 4.100.

El consumo de anticonceptivos o tratamiento hormonal sustitutivo fue mayor en las mujeres con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ que en las obesas (8,2% vs 3,9%; $p=0,250$).

Tabla 4.100. Consumo de fármacos en relación a la obesidad mórbida según sexo en la población hospitalaria

Tratamiento	Hombres		
	$IMC < 40 \text{ kg/m}^2$	$IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$	p
	%	%	
Hipertensión	42,9	56,3	0,294
Colesterol	25,0	25,0	0,646
Diabetes	14,3	25,0	0,375
	Mujeres		
	$IMC < 40 \text{ kg/m}^2$	$IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$	p
	%	%	
Hipertensión	28,6	54,5	<0,001
Colesterol	22,1	23,0	0,516
Diabetes	23,4	25,0	0,473

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.3.17 Antecedentes familiares relacionados con el grado de obesidad

En la tabla 4.101 se muestra la prevalencia de antecedentes familiares de obesidad según si el sujeto presenta un $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ o un $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$.

Tabla 4.101. Antecedentes familiares relacionados con el grado de obesidad en la población hospitalaria

Obesidad en:	IMC < 40 kg/m ² %	IMC ≥ 40 kg/m ² %	p
Hermanos	21,1	42,9	0,001
Padre	17,0	19,2	0,415
Madre	31,9	49,0	0,010
Abuelos	18,1	27,2	0,088
Tíos	21,3	31,1	0,081
Hijos	10,6	18,3	0,094

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.3.18 Variables del estilo de vida relacionadas con la obesidad mórbida

4.3.18.1 Hábito tabáquico en relación con la obesidad mórbida

- **Prevalencia de fumadores**

La prevalencia de fumadores activos fue mayor en los obesos no mórbidos (31,9%) que en aquellos con $IMC \geq 40$ kg/m² (25,7%) pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,205$). Del grupo de los hombres, el 40,0% de los obesos con $IMC < 40$ kg/m² son fumadores mientras que de los obesos mórbidos el 37,5% ($p=0,569$), y en el grupo de las mujeres son fumadoras el 29,0% de las mujeres con $IMC < 40$ kg/m² y el 23,7% de las obesas mórbidas ($p=0,279$).

- **Consumo medio actual de cigarrillos**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo medio actual de cigarrillos en relación a la obesidad mórbida. Entre los fumadores obesos con $IMC \geq 40$ kg/m² se obtuvo una media de 16,8 cigarrillos al día (DT 12,5) (9,5±7,7 cig./día en hombres y 18,3±12,9 cig./día en mujeres), con un mínimo de 2 y un máximo de 50 cig./día, y en el grupo de sujetos con $IMC < 40$ kg/m² una media de 17,7 cigarrillos al día (DT 11,0) (16,7±11,3 cig./día en hombres y 18,3±11,2 cig./día en mujeres) con un mínimo de 2 y un máximo de 40 cig./día ($p=0,774$).

- **Tiempo en años que fuma**

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en años que fuma en relación a la obesidad mórbida. Entre los fumadores con $IMC < 40$ kg/m² se obtuvo una media temporal de 19,4 años fumando (DT 11,7) (21,1±17,3 años en hombres y 18,6±8,2 años en mujeres), con un mínimo de 0,5 y un máximo de 49 años, y en el grupo de los obesos mórbidos una media de 16,0 años fumando (DT 7,6) (20,8±10,4 años en hombres y 14,9±6,7 años en mujeres), con un mínimo de 2 y un máximo de 35 años ($p=0,236$).

- **Prevalencia de exfumadores**

La prevalencia de exfumadores fue mayor en los obesos no mórbidos (43,3%) que en aquellos con $IMC \geq 40$ kg/m² (22,9%) ($p=0,006$). Al diferenciar por sexo se observó

en el grupo de los hombres que el 52,9% de los no obesos son exfumadores mientras que de los obesos el 60,0% ($p=0,519$), y en el grupo de las mujeres son exfumadoras el 40,8% de las mujeres con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y el 17,8% de las obesas mórbidas ($p=0,006$).

- **Consumo medio de cigarrillos en el pasado**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de cigarrillos promedio que fumaban en el pasado en relación a la obesidad mórbida. Entre los exfumadores obesos mórbidos se obtuvo una media de 27,0 cigarrillos al día (DT 19,9) ($35,2 \pm 26,1$ cig./día en hombres y $23,3 \pm 16,5$ cig./día en mujeres), con un mínimo de 1 y un máximo de 70 cig./día, y en el grupo de sujetos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ una media de 26,7 cigarrillos al día (DT 21,2) ($29,7 \pm 16,6$ cig./día en hombres y $25,4 \pm 23,2$ cig./día en mujeres) con un mínimo de 1 y un máximo de 80 cig./día ($p=0,966$).

- **Tiempo en años que estuvo fumando**

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el promedio de años que hace que estuvo fumando en relación a la obesidad mórbida. Entre los exfumadores con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ se obtuvo una media temporal en los años que estuvieron fumando de 15,0 años (DT 13,3) ($21,4 \pm 15,9$ años en hombres y $12,4 \pm 11,4$ años en mujeres), con un mínimo de 0,1 y un máximo de 44 años, y en el grupo de los obesos mórbidos una media de 18,5 años fumando (DT 14,5) ($30,9 \pm 16,7$ años en hombres y $12,9 \pm 9,7$ años en mujeres), con un mínimo de 0,3 y un máximo de 40 años ($p=0,426$).

- **Tiempo que hace que dejó de fumar**

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el promedio de años que hace que dejó de fumar en relación a la obesidad mórbida. Entre los exfumadores con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ se obtuvo una media temporal en los años que dejaron de fumar de 6,5 años (DT 8,8) ($7,1 \pm 12,3$ años en hombres y $6,2 \pm 6,9$ años en mujeres), con un mínimo de 0,1 y un máximo de 39 años, y en el grupo de los obesos mórbidos una media de 6,3 años fumando (DT 5,3) ($7,3 \pm 5,9$ años en hombres y $6,0 \pm 5,4$ años en mujeres), con un mínimo de 1 y un máximo de 17 años ($p=0,926$).

4.3.18.2 Consumo de alcohol en relación con la obesidad mórbida

- Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas

En todos los sujetos de la muestra se obtuvo la frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas semanalmente. En las siguientes tablas podemos observar las diferencias entre del consumo medio entre semana (tabla 4.102) y en el fin de semana (tabla 4.103) en relación a la obesidad mórbida.

Tabla 4.102. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas entre semana en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria

Frecuencia de consumo (veces a la semana)	Total	IMC<40	IMC≥40	P
	media (DT)	media (DT)	media (DT)	
Una caña de cerveza	0,6 (1,9)	0,9 (2,5)	0,3 (1,1)	0,030
Un vaso de vino blanco	0,2 (1,1)	0,3 (1,5)	0,1 (0,4)	0,176
Un vaso de vino tinto o rosado	0,8 (3,6)	1,0 (4,7)	0,7 (2,3)	0,602
Una copa de champán	0,1 (0,8)	0,1 (0,9)	0,1 (0,6)	0,680
Un carajillo	0,5 (3,4)	0,5 (2,2)	0,4 (4,1)	0,906
Una copa de coñac	0,0 (0,1)	0,0 (0,0)	0,0 (0,2)	0,348
Un vaso de whisky	0,1 (0,5)	0,1 (0,5)	0,1 (0,4)	0,895
Un cubata	0,2 (1,1)	0,1 (0,7)	0,2 (1,4)	0,607
Una copa de anís	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,0 (0,0)	0,154
Una copa de cazalla	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	-
Un martini	0,0 (0,3)	0,0 (0,1)	0,0 (0,4)	0,700
Una copa de vermut	0,1 (0,4)	0,1 (0,4)	0,1 (0,4)	0,777

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

Tabla 4.103. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas el fin de semana en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria

Frecuencia de consumo (veces a la semana)	Total	IMC<40	IMC≥40	p
	media (DT)	media (DT)	media (DT)	
Una caña de cerveza	0,3 (0,8)	0,4 (0,9)	0,2 (0,6)	0,068
Un vaso de vino blanco	0,1 (0,3)	0,0 (0,3)	0,1 (0,3)	0,566
Un vaso de vino tinto o rosado	0,2 (0,4)	0,1 (0,3)	0,2 (0,5)	0,097
Una copa de champán	0,1 (0,4)	0,1 (0,3)	0,1 (0,5)	0,748
Un carajillo	0,1 (0,6)	0,1 (0,5)	0,1 (0,6)	0,991
Una copa de coñac	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	0,0 (0,0)	0,081
Un vaso de whisky	0,1 (0,4)	0,1 (0,5)	0,1 (0,3)	0,269
Un cubata	0,1 (0,6)	0,1 (0,5)	0,2 (0,6)	0,433
Una copa de anís	0,0 (0,1)	0,0 (0,2)	0,0 (0,0)	0,289
Una copa de cazalla	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	-
Un martini	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,853
Una copa de vermut	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,897

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

- **Consumo medio de alcohol**

La frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas se obtuvo a través de la ingesta media diaria de alcohol (ver punto de *Ingestión de alcohol* del apartado 3.3.3.2 de *Actividades y hábitos*), pudiendo clasificar en distintas categorías según el consumo en centímetros cúbicos de alcohol y según la cantidad de gramos de alcohol puro ingerido o Unidades Básicas Estándar (UBEs).

Más de la mitad de la población total (59,6%) se declaró como no consumidores de alcohol o abstemios, al diferenciar en obesidad mórbida se observó una gran similitud, son abstemios el 59,0% de los individuos con IMC≥40 kg/m² y el 60,2% de los obesos con IMC<40 kg/m². El resto de la población (40,4%) consumía alcohol a lo largo de la semana en diversos grados de ingesta (41,0% de los obesos mórbidos y el 38,8% de los obesos no mórbidos).

La media de alcohol puro consumido diariamente en la muestra fue de 4,5 gr/día (DT 13,6), no se observaron diferencias estadísticamente significativas al diferenciar en relación a la obesidad mórbida, obteniendo una media diaria de 5,4±13,7 gr/día (15,8±22,7 gr/día en hombres y 1,6±4,3 gr/día en mujeres) en los sujetos con IMC<40 kg/m² y 3,7±13,4 gr/día (14,1±33,3 gr/día en hombres y 2,2±6,5 gr/día en mujeres) en los individuos con obesidad mórbida (p=0,369).

En la tabla 4.104 se observa la prevalencia de las distintas categorías según el consumo en centímetros cúbicos de alcohol y según la cantidad de gramos de alcohol puro ingerido o UBEs en relación a la obesidad mórbida.

Tabla 4.104. Prevalencia por categorías según el consumo de alcohol en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria

Según el consumo de alcohol puro en cc (Boletín Epidemiológico Semanal)				
Categorías	Total	IMC<40	IMC≥40	p
Abstemio	59,6%	60,2%	59,0%	0,135
Bebedor ligero	36,4%	33,3%	39,0%	
Bebedor moderado	3,5%	6,5%	1,0%	
Bebedor alto	0,0%	0,0%	0,0%	
Bebedor excesivo	0,5%	0,0%	1,0%	
Según el consumo de alcohol en gramos o UBEs (Cuevas J)				
Categorías	Total	IMC<40	IMC≥40	p
Abstemio	59,6%	60,2%	59,0%	0,834
Consumo moderado	34,4%	32,3%	36,2%	
Consumo de riesgo	3,5%	4,3%	2,9%	
Consumo alcohólico	2,5%	3,2%	1,9%	

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.3.18.3 Actividad física en relación con la obesidad mórbida

- **Hábito de caminar al menos 20 minutos al día**

El 46,9% de la población tenía el hábito de caminar diariamente al menos 20 minutos, y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con obesidad mórbida que lo hacían en un 46,1% y los obesos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ en un 47,8% ($p=0,460$).

- **Tipos y frecuencia de ejercicio físico**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con obesidad mórbida y los obesos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ en la calificación del esfuerzo del trabajo habitual ($p=0,701$), ni al diferenciar entre sexos.

El porcentaje de personas que no practica ningún ejercicio diariamente es del 75,1% (76,8% de los sujetos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y el 73,5% de los obesos mórbidos). Con respecto a la realización de un segundo ejercicio durante la semana se ha observado que tan sólo lo realiza el 2,6% de la población (3,2% de los obesos no mórbidos y el 2,0% de los individuos con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$).

Al valorar la actividad física en relación a la obesidad según la distribución de Fox y Mathews, para una primera actividad se observó que un 16,8% de los sujetos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y el 16,7% de los obesos mórbidos realizaba ejercicio de un consumo bajo energético, el 2,1% de los obesos no mórbidos y el 4,9% de los sujetos con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ realizaba ejercicio de consumo medio, y finalmente un 4,2% de los individuos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y el 4,9% de los obesos mórbidos realizaba ejercicio de alto consumo energético ($p=0,751$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la obesidad en la realización de un segundo ejercicio físico ($p=0,354$), ni al diferenciar entre sexos. En las figuras 4.65 y 4.66 se muestra si realiza la práctica de ejercicio físico en relación a la obesidad mórbida para una primera y segunda actividad física.

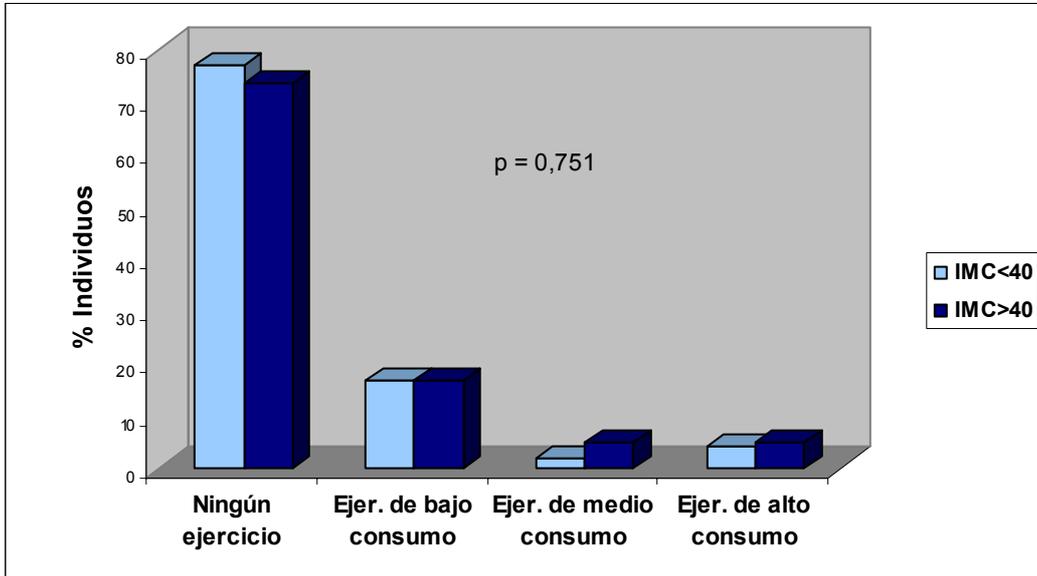


Figura 4.65. Distribución de la práctica de ejercicio físico en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria

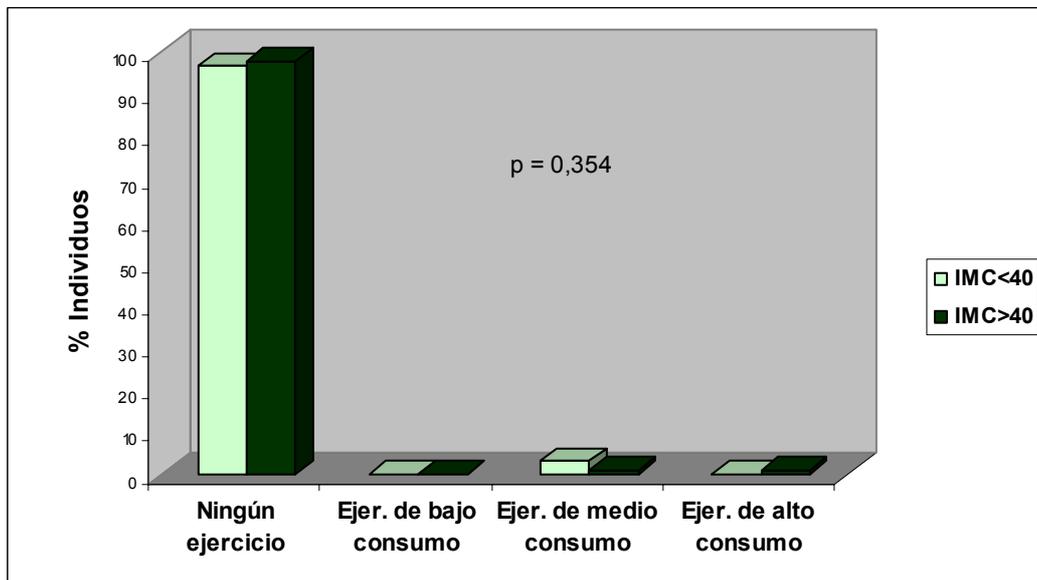


Figura 4.66. Distribución de la práctica de un segundo ejercicio físico en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria

Al cuantificar la actividad física realizada se observa que la población realiza una media de $5,5 \pm 15,1$ METs semanales ($6,9 \pm 19,7$ METs por los sujetos con $IMC < 40$ kg/m^2 y $4,2 \pm 8,7$ METs por los obesos mórbidos; $p=0,213$). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al analizar en relación a la obesidad mórbida entre sexos.

Al distribuir la población según los quintiles de actividad física de Hu FB et al (1999): quintil 1 (Q1) de 0-2 METs/hora semanales, quintil 2 (Q2) de 2,1-4,6 METs/hora semanales, quintil 3 (Q3) de 4,7-10,4 METs/hora semanales, quintil 4 (Q4) de 10,5-21,7 METs/hora semanales y quintil 5 (Q5) más de 21,8 METs/hora semanales, se observa que el 79,6% de los obesos no mórbidos y el 76,8% de los individuos con $IMC \geq 40$ kg/m^2 se sitúa en el quintil 1, un 1,0% de obesos mórbidos y ningún obeso no mórbido en el quintil 2, un 2,2% de los sujetos con $IMC < 40$ kg/m^2 y el 4,0% de los obesos mórbidos en el quintil 3, un 7,5% de obesos no mórbidos y el 12,1% de los sujetos con $IMC \geq 40$ kg/m^2 en el quintil 4, y el 10,8% de obesos no mórbidos y el 6,1% de sujetos con obesidad mórbida en el quintil 5 ($p=0,430$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución entre quintiles en relación a la obesidad mórbida entre sexos. En la figura 4.67 se representa la distribución de quintiles de actividad en relación a la obesidad mórbida para el total de la muestra:

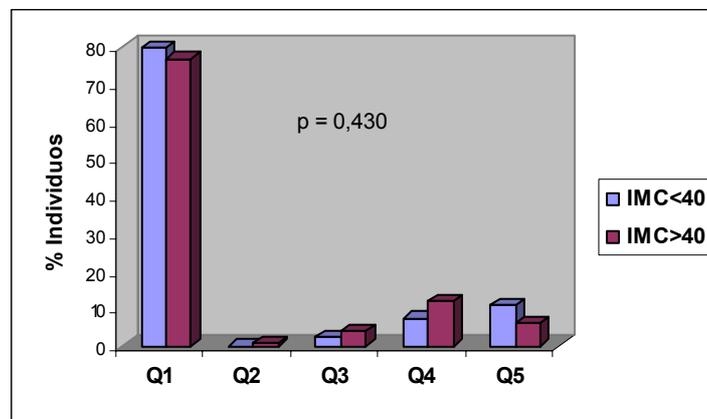


Figura 4.67. Distribución de la actividad física en quintiles en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria

4.3.19 Hábitos dietéticos relacionados con la obesidad mórbida

4.3.19.1 Tipo de aceite empleado para cocinar y para las ensaladas

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el empleo del aceite de oliva para cocinar ni para ensaladas en relación con ser o no obeso mórbido, tampoco se observaron diferencias entre sexos.

4.3.19.2 Eliminación de la grasa antes de comer

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eliminación de la grasa antes de comer en relación con ser o no obeso mórbido, tampoco se observaron diferencias entre sexos.

4.3.19.3 Preferencia en la elaboración de los alimentos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la preferencia del modo de elaboración de los alimentos en relación con ser o no obeso mórbido, tampoco se observaron diferencias entre sexos.

4.3.19.4 Valoración personal de los hábitos dietéticos

En la valoración personal de los hábitos dietéticos en relación con ser o no obeso mórbido, sí hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,039$), en ambos grupos se consideraba una alimentación saludable en un porcentaje similar (62,9% en no mórbidos vs 62,6 en mórbidos), respecto a considerar que llevaban una mala alimentación el grupo con IMC entre 30-40 kg/m² fue superior con el 31,5% vs el 20,2% en los de IMC \geq 40 kg/m², y se consideraba como regular en el 5,6% de los obesos no mórbidos y en el 17,1% de los obesos mórbidos. No se observaron diferencias entre sexos.

4.3.19.5 Realización de dietas

No hubo diferencias estadísticamente significativas en si realizaba algún tipo de dieta en relación con ser o no obeso mórbido (46,6% vs 41,8%, $p=0,333$), tampoco se observaron diferencias entre sexos.

4.3.19.6 Tipos de dietas

De la población que realizaba alguna dieta (44,5%), sólo en el grupo de las mujeres se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de dieta ($p=0,019$). También en la población obesa predominan 3 tipos de dietas tanto en sujetos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ como en obesos mórbidos. En las mujeres de la población hospitalaria su distribución se presenta en: siguen una dieta baja en grasas el 33,3% de las obesas con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ que hacen dieta y el 21,0% de las obesas mórbidas que siguen una dieta. Efectúan una dieta pobre en hidratos de carbono el 29,6% de aquellas con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ que cumplen una dieta y el 7,9% de las obesas mórbidas que hacen una dieta, y realizan una dieta hipocalórica el 37,0% de las mujeres con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ que hacen dieta y el 68,5% de las obesas con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ que cumplen una dieta.

4.3.19.7 Cambios en la alimentación

El 56,2% de los individuos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y el 33,7% de los obesos mórbidos refiere haber comido más o menos siempre igual ($p=0,002$). De los que habían modificado su alimentación, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,579$) en el tipo de cambio realizado en relación con ser o no obeso mórbido, tampoco se observaron diferencias entre sexos.

4.3.19.8 ¿Respetan todas las comidas?

El 83,6% de los individuos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y el 83,5% de los obesos mórbidos refiere desayunar todos los días ($p=0,992$). No se observaron diferencias entre hombres y mujeres.

En el hábito de almorzar todos los días en relación a la obesidad mórbida, lo hacía el 43,3% de los sujetos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y el 33,3% de los obesos mórbidos ($p=0,143$). No se hallaron diferencias entre sexos.

La comida de mediodía ha sido la más respetada en la muestra, el 97,8% de los obesos no mórbidos y el 95,9% de los individuos con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,469$). No hubo diferencias entre hombres y mujeres.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el hábito de merendar todos los días en relación a la obesidad, ya que lo hacía el 33,8% de los sujetos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y el 49,4% de los obesos mórbidos ($p=0,156$). Sin diferencias estadísticamente significativas entre sexos.

La segunda comida del día en importancia para ambos subgrupos fue la cena, respetándose en el 93,0% de los obesos no mórbidos y el 94,6% de los individuos

con $IMC \geq 40$ kg/m² ($p=0,520$). No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres.

4.3.19.9 Comida más abundante

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la consideración de la comida más abundante del día en relación con ser o no obeso mórbido, tampoco se observaron diferencias entre sexos.

4.3.19.10 Hábito de picar entre comidas

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el hábito de picar entre comidas en relación con la obesidad mórbida, ya que lo hacían el 56,5% de los sujetos con $IMC < 40$ kg/m² y el 67,3% de los individuos con $IMC \geq 40$ kg/m² ($p=0,081$). No hubo diferencias entre hombres y mujeres.

Tampoco se observan diferencias en el momento de la semana en que pican en relación a la obesidad mórbida ($p=0,481$).

4.3.20 Frecuencia del consumo de alimentos relacionada con el grado de obesidad

Seguidamente se observa la frecuencia en el consumo de alimentos en relación con el grado de obesidad para la muestra hospitalaria (tabla 4.105) y por sexo (tablas 4.106 y 4.107).

Tabla 4.105. Frecuencia en el consumo de alimentos en relación con el grado de obesidad en la población hospitalaria

Alimento (veces a la semana)	IMC<35 media (DT)	IMC 35-40 media (DT)	IMC>40 media (DT)	p*	p**
Leche, yogur	17,3 (9,2)	15,5 (11,5)	15,1 (9,0)	0,610	0,321
Quesos	4,3 (4,0)	3,8 (5,2)	3,6 (4,2)	0,801	0,510
Flan, batidos	0,6 (1,2)	0,7 (1,5)	0,6 (1,8)	0,888	0,871
Lácteos totales	21,8 (11,1)	19,6 (12,2)	19,0 (10,7)	0,542	0,269
Bollería	4,5 (6,6)	5,6 (9,1)	11,0 (18,7)	0,033	0,050
Chocolates	1,5 (3,6)	1,0 (4,0)	0,9 (4,5)	0,792	0,496
Pan, cereales, pastas	10,3 (6,8)	12,7 (10,7)	11,3 (7,2)	0,430	0,620
Huevos	2,5 (2,1)	2,7 (2,3)	2,6 (2,3)	0,964	0,829
Carnes blancas	2,2 (1,5)	2,6 (2,1)	2,6 (2,1)	0,578	0,302
Carnes rojas	3,3 (3,1)	3,6 (3,2)	3,3 (2,4)	0,853	0,974
Fiambres	6,9 (5,3)	6,1 (4,2)	4,9 (4,3)	0,066	0,043
Pescados	1,9 (1,4)	2,8 (2,2)	2,5 (2,0)	0,132	0,138
Conservas	1,9 (2,1)	1,1 (1,5)	1,0 (1,2)	0,020	0,006
Verduras	31,3 (16,4)	32,4 (25,4)	31,4 (16,2)	0,950	0,977
Legumbres	1,9 (1,4)	1,5 (1,3)	1,6 (1,4)	0,520	0,307
Frutas	18,5 (12,9)	21,6 (17,3)	20,0 (13,6)	0,639	0,639
Frutos secos	2,0 (3,3)	1,2 (2,4)	1,4 (3,0)	0,441	0,368
Aceites, grasas	14,3 (6,5)	13,7 (9,9)	13,1 (6,2)	0,769	0,502
Café, té	6,9 (8,5)	7,5 (8,2)	5,5 (6,8)	0,248	0,388

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Tabla 4.106. Frecuencia en el consumo de alimentos en relación con el grado de obesidad en hombres de la población hospitalaria

Alimento (veces a la semana)	IMC<35 media (DT)	IMC 35-40 media (DT)	IMC>40 media (DT)	p*	p**
Leche, yogur	15,3 (9,3)	10,3 (8,2)	13,8 (10,2)	0,387	0,725
Quesos	4,8 (3,3)	4,3 (5,8)	4,6 (7,8)	0,976	0,935
Flan, batidos	0,4 (0,7)	0,6 (1,0)	1,2 (2,0)	0,391	0,222
Lácteos totales	20,1 (11,8)	14,7 (8,7)	19,1 (17,2)	0,531	0,865
Bollería	4,3 (4,3)	5,4 (10,8)	18,5 (25,9)	0,088	0,070
Chocolates	1,6 (4,2)	1,9 (7,0)	1,0 (2,8)	0,908	0,812
Pan, cereales, pastas	12,1 (5,6)	16,0 (13,5)	12,0 (10,3)	0,573	0,981
Huevos	2,8 (1,3)	3,2 (2,1)	3,0 (1,8)	0,881	0,791
Carnes blancas	2,4 (2,0)	3,1 (2,2)	1,7 (1,0)	0,135	0,409
Carnes rojas	4,6 (4,4)	4,0 (2,1)	2,8 (2,0)	0,336	0,167
Fiambres	8,2 (4,5)	7,4 (4,1)	4,2 (3,1)	0,053	0,033
Pescados	2,2 (1,6)	2,5 (2,5)	1,9 (1,1)	0,734	0,730
Conservas	3,2 (1,7)	1,3 (1,9)	1,1 (1,0)	0,014	0,008
Verduras	22,9 (16,1)	24,2 (14,9)	27,1 (17,5)	0,831	0,577
Legumbres	2,4 (1,3)	1,5 (1,3)	1,3 (1,2)	0,121	0,048
Frutas	18,4 (11,1)	23,8 (17,4)	17,6 (9,3)	0,446	0,901
Frutos secos	3,1 (4,8)	0,9 (0,9)	2,6 (4,0)	0,225	0,749
Aceites, grasas	12,6 (3,5)	15,7 (13,1)	11,0 (3,8)	0,415	0,720
Café, té	3,2 (4,5)	8,4 (8,2)	4,8 (6,6)	0,195	0,611

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Tabla 4.107. Frecuencia en el consumo de alimentos en relación con el grado de obesidad en mujeres de la población hospitalaria

Alimento (veces a la semana)	IMC<35 media (DT)	IMC 35-40 media (DT)	IMC>40 media (DT)	p*	p**
Leche, yogur	18,2 (9,3)	17,4 (12,0)	15,3 (8,8)	0,361	0,266
Quesos	4,0 (4,3)	3,6 (5,0)	3,5 (3,5)	0,871	0,607
Flan, batidos	0,6 (1,4)	0,8 (1,7)	0,5 (1,8)	0,747	0,826
Lácteos totales	22,5 (11,0)	21,4 (12,8)	19,0 (9,7)	0,299	0,216
Bollería	4,7 (7,5)	5,6 (8,6)	10,0 (17,4)	0,157	0,157
Chocolates	1,4 (3,5)	0,7 (2,3)	0,8 (4,7)	0,791	0,557
Pan, cereales, pastas	9,6 (7,3)	11,5 (9,4)	11,2 (6,7)	0,662	0,418
Huevos	2,4 (2,3)	2,5 (2,3)	2,6 (2,4)	0,946	0,776
Carnes blancas	2,1 (1,2)	2,4 (2,0)	2,8 (2,2)	0,340	0,195
Carnes rojas	2,8 (2,2)	3,4 (3,5)	3,4 (2,4)	0,683	0,407
Fiambres	6,3 (5,6)	5,6 (4,2)	5,0 (4,4)	0,469	0,268
Pescados	1,8 (1,3)	3,0 (2,1)	2,6 (2,1)	0,099	0,091
Conservas	1,4 (2,1)	1,0 (1,4)	1,0 (1,2)	0,626	0,342
Verduras	35,0 (15,6)	35,4 (27,8)	32,0 (16,0)	0,629	0,570
Legumbres	1,6 (1,3)	1,5 (1,3)	1,6 (1,4)	0,944	0,985
Frutas	18,5 (13,9)	20,8 (17,3)	20,4 (14,1)	0,863	0,642
Frutos secos	1,6 (2,4)	1,3 (2,7)	1,3 (2,8)	0,923	0,711
Aceites, grasas	15,0 (7,4)	13,0 (8,5)	13,4 (6,4)	0,596	0,396
Café, té	8,6 (9,5)	7,2 (8,3)	5,6 (6,9)	0,235	0,131

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. **p****: p de tendencia lineal.

4.3.21 Composición de nutrientes y energía de la ingesta relacionadas con el grado de obesidad

En las siguientes tablas se observa la composición de nutrientes y la energía aportada en la ingesta diaria calculada a través del cuestionario del consumo de alimentos en relación con el grado de obesidad para el total de la muestra hospitalaria (tabla 4.108) y por sexo (tablas 4.109 y 110).

Tabla 4.108. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria en relación con el grado de obesidad en la población hospitalaria

Variable	IMC<35 media (DT)	IMC 35-40 media (DT)	IMC>40 media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	239,8 (86,7)	275,0 (123,5)	249,2 (109,1)	0,255	0,686
Proteínas (gr)	90,7 (35,3)	100,2 (39,8)	89,1 (33,5)	0,163	0,833
Lípidos (gr)	90,7 (47,2)	91,8 (40,8)	81,3 (32,8)	0,192	0,235
AG monoinsaturados (gr)	47,7 (19,8)	46,3 (25,2)	40,6 (16,5)	0,111	0,095
AG poliinsaturados (gr)	16,4 (10,1)	16,2 (9,7)	16,0 (8,7)	0,972	0,815
AG saturados (gr)	24,2 (15,7)	24,5 (18,4)	20,4 (11,4)	0,181	0,222
Energía total (Kcal)	2139,0 (832,1)	2326,7 (917,7)	2084,8 (764,3)	0,203	0,755
Energía de carbohidratos	959,4 (347,0)	1099,9 (494,1)	996,9 (436,4)	0,255	0,686
Energía de proteínas	362,9 (141,1)	401,0 (159,3)	356,6 (134,2)	0,163	0,833
Energía de lípidos	816,6 (425,0)	825,9 (367,4)	731,3 (295,4)	0,192	0,235
Proporción respecto del aporte energético total (%)					
Hidratos de carbono	45,7	46,7	47,2	0,661	0,364
Proteínas	17,2	17,5	17,4	0,896	0,764
Lípidos	37,2	35,7	35,4	0,560	0,284
AG monoinsaturados	20,6	18,6	18,2	0,219	0,083
AG poliinsaturados	6,7	6,3	6,9	0,434	0,683
AG saturados	9,6	9,2	8,7	0,456	0,233

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Tabla 4.109. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria en relación con el grado de obesidad en hombres de la población hospitalaria

Variable	IMC<35 media (DT)	IMC 35-40 media (DT)	IMC>40 media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	293,7 (95,1)	324,9 (118,7)	290,2 (142,2)	0,717	0,949
Proteínas (gr)	118,2 (38,4)	114,1 (35,3)	100,7 (48,3)	0,569	0,335
Lípidos (gr)	114,8 (56,1)	104,1 (42,4)	93,1 (44,1)	0,571	0,296
AG monoinsaturados (gr)	56,5 (20,4)	59,2 (30,6)	45,8 (19,3)	0,371	0,343
AG poliinsaturados (gr)	19,1 (9,8)	18,8 (10,1)	18,3 (10,4)	0,982	0,853
AG saturados (gr)	34,0 (19,2)	29,2 (13,2)	28,5 (17,6)	0,714	0,451
Energía total (Kcal)	2681,4 (1016,1)	2693,0 (838,6)	2401,6 (1074,3)	0,699	0,514
Energía de carbohidratos	1174,9 (380,4)	1299,4 (474,9)	1161,0 (568,9)	0,717	0,949
Energía de proteínas	473,0 (153,5)	456,4 (141,2)	402,9 (193,1)	0,569	0,335
Energía de lípidos	1033,6 (505,3)	937,1 (381,4)	837,7 (396,5)	0,571	0,296
Proporción respecto del aporte energético total (%)					
Hidratos de carbono	44,5	48,0	47,9	0,473	0,297
Proteínas	17,9	17,2	17,0	0,792	0,513
Lípidos	37,5	34,8	35,1	0,656	0,461
AG monoinsaturados	19,2	20,5	18,4	0,745	0,796
AG poliinsaturados	6,2	6,3	6,9	0,781	0,563
AG saturados	11,2	10,0	10,4	0,784	0,680

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.
p**: p de tendencia lineal.

Tabla 4.110. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria en relación con el grado de obesidad en mujeres de la población hospitalaria

Variable	IMC<35 media (DT)	IMC 35-40 media (DT)	IMC>40 media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	216,8 (73,7)	256,8 (121,5)	243,4 (103,3)	0,362	0,303
Proteínas (gr)	78,9 (27,0)	95,2 (40,5)	87,5 (30,9)	0,175	0,298
Lípidos (gr)	80,4 (40,0)	87,3 (39,8)	79,6 (30,9)	0,487	0,922
AG monoinsaturados (gr)	43,9 (18,7)	41,7 (21,4)	39,8 (16,1)	0,627	0,361
AG poliinsaturados (gr)	15,3 (10,3)	15,2 (9,4)	15,6 (8,4)	0,961	0,866
AG saturados (gr)	20,0 (12,2)	22,9 (19,8)	19,3 (9,8)	0,377	0,830
Energía total (Kcal)	1906,5 (633,9)	2193,6 (917,7)	2039,5 (706,5)	0,331	0,478
Energía de carbohidratos	867,0 (294,6)	1027,3 (485,9)	973,5 (413,1)	0,362	0,303
Energía de proteínas	315,8 (108,0)	380,8 (162,1)	350,0 (123,7)	0,175	0,298
Energía de lípidos	723,7 (360,0)	785,5 (357,9)	716,1 (277,7)	0,487	0,922
Proporción respecto del aporte energético total (%)					
Hidratos de carbono	46,2	46,3	47,1	0,831	0,645
Proteínas	16,8	17,6	17,4	0,682	0,478
Lípidos	37,0	36,0	35,5	0,716	0,426
AG monoinsaturados	21,2	17,9	18,1	0,126	0,058
AG poliinsaturados	6,9	6,3	6,9	0,543	0,934
AG saturados	9,0	8,9	8,5	0,757	0,560

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.
p**: p de tendencia lineal.

4.3.22 Prevalencia de las variantes genéticas estudiadas

4.3.22.1 Prevalencia de genotipos

En las siguientes tablas (4.111, 4.112, 4.113, 4.114) se observa la frecuencia de genotipos en los genes estudiados en la población hospitalaria agrupados según la clasificación de funcionalidad del apartado de obesidad poligénica humana.

Tabla 4.111. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación del gasto energético en la población hospitalaria

Polimorfismo	Genotipo	Global %	Hombres %	Mujeres %	p
LPL HindIII	+/+	47,4	51,4	46,5	0,679
	+/-	46,9	45,7	47,1	
	-/-	5,7	2,9	6,4	
LPL Ser447Stop	S/S	74,8	75,7	74,5	0,980
	S/X	22,8	21,6	23,0	
	X/X	2,5	2,7	2,4	
UCP1 -3826A/G	A/A	62,2	72,2	60,0	0,311
	A/G	30,6	25,0	31,9	
	G/G	7,1	2,8	8,1	
UCP2 -866G/A	G/G	37,7	38,9	37,5	0,944
	G/A	44,1	41,7	44,6	
	A/A	18,1	19,4	17,9	
RB3 Trp64Arg	T/T	85,0	94,6	82,8	0,188
	T/A	14,1	5,4	16,0	
	A/A	1,0	0,0	1,2	

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

Tabla 4.112. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes en la población hospitalaria

Polimorfismo	Genotipo	Global %	Hombres %	Mujeres %	p
Ghrelin Arg51Gln	Arg51Arg	100	100	100	-
	Arg51Gln	0,0	0,0	0,0	
	Gln51Gln	0,0	0,0	0,0	
Lep -2548G/A	G/G	20,1	21,6	19,8	0,964
	G/A	52,9	51,4	53,3	
	A/A	27,0	27,0	26,9	
Rlep Q223R	Q/Q	45,8	40,5	47,0	0,776
	Q/R	44,3	48,6	43,4	
	R/R	9,9	10,8	9,6	
NPY Leu7Pro	Leu7Leu	100	100	100	-
	Leu7Pro	0,0	0,0	0,0	
	Pro7Pro	0,0	0,0	0,0	

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

Tabla 4.113. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en la adipogénesis en la población hospitalaria

Polimorfismo	Genotipo	Global %	Hombres %	Mujeres %	p
PLIN 6209T/C	T/T	44,3	32,1	47,1	0,197
	T/C	40,3	42,9	39,7	
	C/C	15,4	25,0	13,2	
PLIN rs1561726	+/+	100	100	100	-
	+/-	0,0	0,0	0,0	
	-/-	0,0	0,0	0,0	
PLIN 10171A/T	A/A	99,6	100	99,4	0,789
	A/T	0,4	0,0	0,6	
	T/T	0,0	0,0	0,0	
PLIN 11482G/A	G/G	66,4	58,6	68,3	0,603
	G/A	27,5	34,5	25,8	
	A/A	6,0	6,9	5,8	
PLIN 13041A/G	A/A	40,4	35,5	41,5	0,449
	A/G	41,6	38,7	42,3	
	G/G	18,0	25,8	16,2	
PLIN 14995A/T	A/A	37,3	28,6	39,2	0,418
	A/T	47,5	47,6	47,4	
	T/T	15,3	23,8	13,4	
PPARGC1 γ +1564G/A	G/G	33,3	47,2	30,3	0,079
	G/A	49,8	33,3	53,3	
	A/A	16,9	19,4	16,4	
PPARGC1 γ +2962A/G	A/A	33,6	23,5	35,6	0,082
	A/G	49,5	41,2	51,1	
	G/G	16,8	35,3	13,3	
PPARG Pro12Ala	Pro12Pro	91,8	90,6	92,1	0,840
	Pro12Ala	7,7	9,4	7,3	
	Ala12Ala	0,5	0,0	0,6	

Para facilitar el análisis del gen de la ApoE se agruparon los genotipos portadores del alelo 2 en E2 (2/2 y 2/3), como E3 los homocigotos 3/3, y se agruparon los portadores del alelo 4 en E4 (3/4 y 4/4). Los genotipos 2/4 y el Christchurch no se incluyeron en ningún grupo para los posteriores análisis estadísticos.

Tabla 4.114. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en trastornos relacionados con la obesidad en la población hospitalaria

Polimorfismo	Genotipo	Global %	Hombres %	Mujeres %	p
ApoE	2/2	0,5	0,0	0,6	0,068
	2/3	7,0	2,8	7,9	
	3/3	75,0	80,6	73,8	
	3/4	15,0	11,1	15,9	
	4/4	1,0	5,6	0,0	
	2/4	1,0	0,0	1,2	
	Christchurch	0,5	0,0	0,6	
ApoE (agrupado)	E2	11,7	3,7	13,6	0,344
	E3	69,7	77,8	67,8	
	E4	18,6	18,5	18,6	
CETP TaqIB	1/1	37,9	47,4	35,7	0,235
	1/2	46,6	44,7	47,0	
	2/2	15,5	7,9	17,3	
LH -514C/T	1/1	65,2	69,4	64,2	0,744
	1/2	32,8	27,8	34,0	
	2/2	2,0	2,8	1,9	

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student

4.3.22.2 Equilibrio de la ley de Hardy-Weinberg

En la tabla 4.115 se muestra la relación de los polimorfismos estudiados en la población hospitalaria y el equilibrio de la ley de Hardy-Weinberg.

Tabla 4.115. Equilibrio de la ley de Hardy-Weinberg en los polimorfismos estudiados en la población hospitalaria

Polimorfismo	p
LPL Hind III	0,062
LPL Ser447Stop	0,509
UCP1 -3826A/G	0,091
UCP2 -866G/A	0,239
RB3 Trp64Arg	0,521
Ghrelin Arg51Gln	-
Lep -2548G/A	0,362
Rlep Q223R	0,793
NPY Leu7Pro	-
PLIN 6209T/C	0,138
PLIN rs1561726	-
PLIN 10171A/T	0,974
PLIN 11482G/A	0,103
PLIN 13041A/G	0,116
PLIN 14995A/T	0,979
PPARGC1 γ +1564G/A	0,749
PPARGC1 γ +2962A/G	0,840
PPARG Pro12Ala	0,277
ApoE	0,743
CETP TaqIB	0,785
LH -514C/T	0,197

4.3.22.3 Frecuencia alélica de las variantes estudiadas

En las siguientes tablas (4.116, 4.117, 4.118, 4.119) se muestra la frecuencia alélica e intervalo de confianza de los polimorfismos estudiados en la población hospitalaria según la clasificación de funcionalidad del apartado de obesidad poligénica humana.

Tabla 4.116. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación del gasto energético en la población hospitalaria

Polimorfismo	Alelo	Frecuencia alélica (IC 95%)
LPL HindIII	+	0,708 (0,663-0,753)
	-	0,292 (0,247-0,337)
LPL Ser447Stop	S	0,861 (0,827-0,895)
	X	0,139 (0,105-0,173)
UCP1 -3826A/G	A	0,776 (0,735-0,817)
	G	0,224 (0,183-0,265)
UCP2 -866G/A	G	0,598 (0,550-0,646)
	A	0,402 (0,354-0,450)
RB3 Trp64Arg	T	0,920 (0,894-0,946)
	A	0,080 (0,054-0,106)

Tabla 4.117. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes en la población hospitalaria

Polimorfismo	Alelo	Frecuencia alélica (IC 95%)
Ghrelina Arg51Gln	51Arg	1
	51Gln	0
Lep -2548G/A	G	0,466 (0,418-0,514)
	A	0,534 (0,486-0,582)
Rlep Q223R	Q	0,680 (0,635-0,725)
	R	0,320 (0,275-0,365)
NPY Leu7Pro	7Leu	1
	7Pro	0

Tabla 4.118. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes implicados en trastornos relacionados con la obesidad en la población hospitalaria

Polimorfismo	Genotipo	Frecuencia alélica (IC 95%)
ApoE (agrupado)	E2	0,045 (0,025-0,065)
	E3	0,864 (0,830-0,898)
	E4	0,091 (0,063-0,119)
CETP TaqIB	1	0,612 (0,565-0,659)
	2	0,388 (0,341-0,435)
LH -514C/T	C	0,816 (0,778-0,854)
	T	0,184 (0,146-0,222)

Tabla 4.119. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes implicados en la adipogénesis en la población hospitalaria

Polimorfismo	Alelo	Frecuencia alélica (IC 95%)
PLIN 6209T/C	T	0,644 (0,590-0,698)
	C	0,356 (0,302-0,410)
PLIN rs1561726	+	1
	-	0
PLIN 10171A/T	A	0,998 (0,994-1,000)
	T	0,002 (0,000-0,006)
PLIN 11482G/A	G	0,802 (0,757-0,847)
	A	0,198 (0,153-0,243)
PLIN 13041A/G	A	0,612 (0,559-0,665)
	G	0,388 (0,335-0,441)
PLIN 14995A/T	A	0,610 (0,548-0,672)
	T	0,390 (0,328-0,452)
PPARGC1 γ +1564G/A	G	0,582 (0,534-0,630)
	A	0,418 (0,370-0,466)
PPARGC1 γ +2962A/G	A	0,584 (0,518-0,650)
	G	0,416 (0,350-0,482)
PPARG Pro12Ala	12Pro	0,957 (0,937-0,977)
	12Ala	0,043 (0,023-0,063)

4.3.22.4 Prevalencia de genotipos en relación al grado de obesidad

En las siguientes tablas (4.120, 4.121, 4.122, 4.123) se observa la frecuencia de genotipos en los genes estudiados en la población hospitalaria en relación al grado de obesidad, y agrupados según la clasificación de funcionalidad del apartado de obesidad poligénica humana.

Tabla 4.120. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación del gasto energético en relación al grado de obesidad en la población hospitalaria

Polimorfismo	Genotipo	IMC<35 %	IMC 35-40 %	IMC>40 %	p*	p**
LPL HindIII	+/+	45,7	42,1	51,0	0,131	0,865
	+/-	54,3	54,4	40,0		
	-/-	0,0	3,5	9,0		
LPL Ser447Stop	S/S	77,8	69,5	76,6	0,234	0,757
	S/X	16,7	30,5	20,6		
	X/X	5,6	0,0	2,8		
UCP1 - 3826A/G	A/A	63,6	67,8	58,7	0,121	0,438
	A/G	24,2	32,2	31,7		
	G/G	12,1	0,0	9,6		
UCP2 -866G/A	G/G	33,3	40,0	38,0	0,670	0,382
	G/A	44,4	38,3	47,2		
	A/A	22,2	21,7	14,8		
RB3 Trp64Arg	T/T	91,7	90,0	80,0	0,258	0,033
	T/A	8,3	10,0	18,2		
	A/A	0,0	0,0	1,8		

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal

Tabla 4.121. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes en relación al grado de obesidad en la población hospitalaria

Polimorfismo	Genotipo	IMC<35 %	IMC 35-40 %	IMC>40 %	p*	p**
Ghrelin Arg51Gln	Arg51Arg	100	100	100	-	-
	Arg51Gln	0,0	0,0	0,0		
	Gln51Gln	0,0	0,0	0,0		
Lep -2548G/A	G/G	17,1	20,0	21,1	0,960	0,582
	G/A	51,4	55,0	52,3		
	A/A	31,4	25,0	26,6		
Rlep Q223R	Q/Q	41,7	47,5	46,3	0,913	0,768
	Q/R	50,0	40,7	44,4		
	R/R	8,3	11,9	9,3		
NPY Leu7Pro	Leu7Leu	100	100	100	-	-
	Leu7Pro	0,0	0,0	0,0		
	Pro7Pro	0,0	0,0	0,0		

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

p**: p de tendencia lineal

Tabla 4.122. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en la adipogénesis en relación al grado de obesidad en la población hospitalaria

Polimorfismo	Genotipo	IMC<35 %	IMC 35-40 %	IMC>40 %	p*	p**
PLIN 6209T/C	T/T	45,5	35,4	49,4	0,523	0,690
	T/C	45,5	45,8	35,4		
	C/C	9,1	18,8	15,2		
PLIN rs1561726	+/+	100	100	100	-	-
	+/-	0	0	0		
	-/-	0	0	0		
PLIN 10171A/T	A/A	97,6	100	100	0,101	0,081
	A/T	2,4	0	0		
	T/T	0	0	0		
PLIN 11482G/A	G/G	61,9	50,0	76,8	0,015	0,125
	G/A	38,1	41,3	17,1		
	A/A	0,0	8,7	6,1		
PLIN 13041A/G	A/A	40,9	39,2	40,9	0,948	0,737
	A/G	40,9	39,2	43,2		
	G/G	18,2	21,6	15,9		
PLIN 14995A/T	A/A	27,8	26,5	45,5	0,126	0,427
	A/T	66,7	55,9	37,9		
	T/T	5,6	17,6	16,7		
PPARGC1 γ +1564G/A	G/G	42,9	41,7	25,5	0,098	0,025
	G/A	48,6	40,0	55,7		
	A/A	8,6	18,3	18,9		
PPARGC1 γ +2962A/G	A/A	14,3	43,8	30,9	0,231	0,534
	A/G	57,1	34,4	55,9		
	G/G	28,6	21,9	13,2		
PPARG Pro12Ala	Pro12Pro	93,9	93,0	90,6	0,485	0,599
	Pro12Ala	6,1	5,3	9,4		
	Ala12Ala	0,0	1,8	0,0		

Tabla 4.123. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en trastornos relacionados según el grado de obesidad en la población hospitalaria

Polimorfismo	Genotipo	IMC<35 %	IMC 35-40 %	IMC>40 %	p*	p**
ApoE	2/2	0,0	1,7	0,0	0,774	0,784
	2/3	2,9	5,1	9,4		
	3/3	77,1	78,0	72,6		
	3/4	17,1	13,6	15,1		
	4/4	2,9	0,0	0,9		
	2/4	0,0	1,7	0,9		
ApoE (agrupado)	E2	2,9	6,9	9,6	0,683	0,337
	E3	77,1	79,3	74,0		
	E4	20,0	13,8	16,3		
CETP TaqIB	1/1	40,0	42,6	34,5	0,830	0,530
	1/2	45,7	41,0	50,0		
	2/2	14,3	16,4	15,5		
LH -514C/T	1/1	76,5	50,8	69,5	0,049	0,883
	1/2	23,5	47,5	27,6		
	2/2	0,0	1,7	2,9		

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

p**: p de tendencia lineal

4.3.22.5 Asociación de las variantes genéticas relacionadas con la obesidad mórbida

A continuación se muestran las variantes genéticas en la población hospitalaria relacionadas con la obesidad tipo III o mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$):

- Entre los polimorfismos de **genes involucrados en la regulación del gasto energético** se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variantes estudiadas y la obesidad mórbida en el LPL HindIII y en el RB3 Trp64Arg.

En el polimorfismo LPL HindIII se observó que la prevalencia de los homocigotos - fue mayor en los obesos mórbidos para el total de la muestra: en obesos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ el 97,8% fueron portadores + y el 2,2% homocigotos -, mientras que en los obesos mórbidos el 91% fueron portadores + y el 9% homocigotos - ($p=0,040$); y en el grupo de las mujeres: en obesas con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ el 98,6% fueron portadores + y el 1,4% homocigotos -, mientras que en las obesas con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ el 89,8% fueron portadores + y el 10,2% homocigotos - ($p=0,023$). En la figura 4.68 se muestra dicho efecto en las mujeres al agrupar en portadoras del alelo + frente a las homocigotas --:

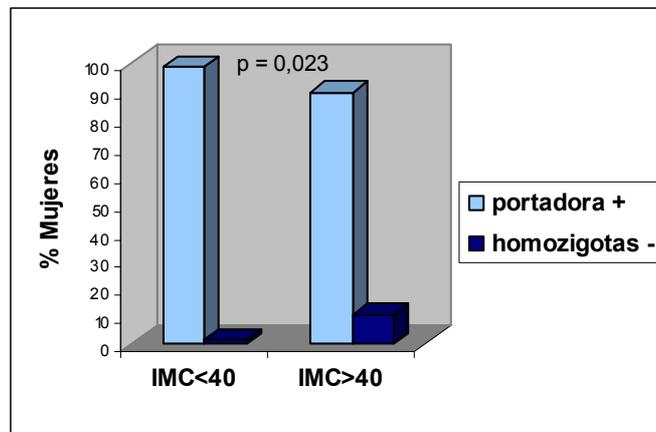


Figura 4.68. Asociación de LPL HindIII y obesidad mórbida en mujeres de la población hospitalaria

Al analizar la asociación de la LPL HindIII y la obesidad mórbida mediante regresión logística, en el total de la muestra se obtuvo para los homocigotos -- una $OR=4,45$; IC del 95%: 0,94-21,17 ($p=0,061$), y tras el ajuste por edad y sexo se obtuvo una $OR=4,58$; IC del 95%: 0,94-22,39 ($p=0,060$); y en las mujeres se

obtuvo para las homocigotas -- una OR=7,75; IC del 95%: 0,96-62,71 ($p=0,055$), y tras el ajuste por la edad se obtuvo una OR=8,01; IC del 95%: 0,99-65,11 ($p=0,052$).

En el RB3 Trp64Arg se observó que la prevalencia de los portadores del alelo A fue mayor en los obesos mórbidos para el total de la muestra: en obesos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ el 90,6% fueron portadores TT y el 9,4% portadores A, mientras que en los obesos mórbidos el 80% fueron portadores TT y el 20% portadores A ($p=0,025$); y en el grupo de las mujeres: en obesas con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ el 89% fueron portadores TT y el 11% portadores A, mientras que en las obesas con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ el 78,1% fueron portadores TT y el 21,9% portadores A ($p=0,047$). En la figura 4.69 se muestra dicho efecto en el total de la muestra al agrupar en portadores del alelo A frente a los homocigotos TT:

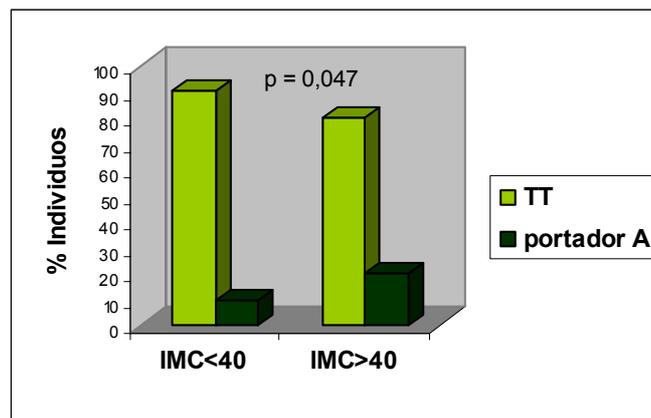


Figura 4.69. Asociación de RB3 Trp64Arg y obesidad mórbida en la población hospitalaria

Al analizar la asociación del RB3 Trp64Arg y la obesidad mórbida mediante regresión logística, en el total de la muestra se obtuvo para los portadores del alelo A una OR=2,42; IC del 95%: 1,05-5,54 ($p=0,037$), y tras el ajuste por edad y sexo se obtuvo una OR=2,17; IC del 95%: 0,94-5,04 ($p=0,071$); y en las mujeres se obtuvo para las portadoras del alelo A una OR=2,28; IC del 95%: 0,94-5,48 ($p=0,067$), y tras el ajuste por la edad se obtuvo una OR=2,25; IC del 95%: 0,93-5,43 ($p=0,072$).

- Entre los **genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes** se observaron diferencias estadísticamente significativas en el Rlep Q223R, asociándose el alelo R como protector del grado de obesidad en el grupo de los hombres. La prevalencia en los individuos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ fue de los QQ 21,7%, de los QR el 60,9% y de los RR del 17,4%, mientras que para los individuos con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ fue de los QQ 71,4%, de los QR el 28,6% y de los RR del 0% ($p=0,008$). Al agrupar en homocigotos QQ y portadores R en los hombres, la prevalencia de los QQ fue del 21,7% en los hombres con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y del 71,4% en los hombres con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$, mientras que de los portadores del alelo R fue del 78,3% en los hombres con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y del 28,6% en los hombres con obesidad mórbida ($p=0,004$). En la figura 4.70 se muestra dicho efecto en los hombres al agrupar en portadores del alelo R frente a las homocigotos QQ:

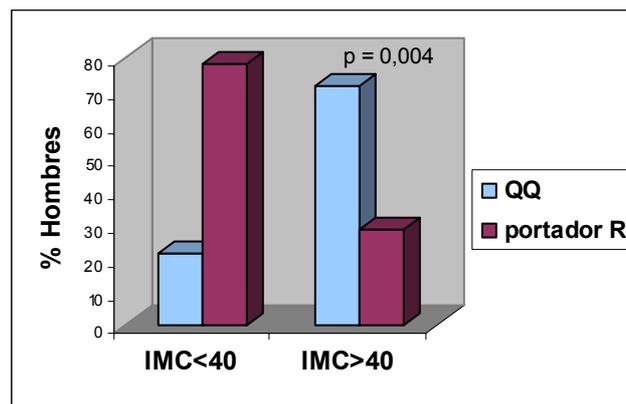


Figura 4.70. Asociación de Rlep Q223R y obesidad mórbida en hombres de la población hospitalaria

Al analizar la asociación del Rlep Q223R y la obesidad mórbida mediante regresión logística, en el total de la muestra se obtuvo un efecto protector para los portadores del alelo R con una $OR=0,96$; IC del 95%: 0,55-1,67 ($p=0,883$), y tras el ajuste por edad y sexo se obtuvo una $OR=1,01$; IC del 95%: 0,57-1,77 ($p=0,985$); y en los hombres se obtuvo para los portadores del alelo R una $OR=0,11$; IC del 95%: 0,02-0,51 ($p=0,005$), y tras el ajuste por la edad se obtuvo una $OR=0,11$; IC del 95%: 0,02-0,52 ($p=0,006$).

- Entre los **genes implicados en la adipogénesis** se observaron diferencias estadísticamente significativas en el PLIN 11482G/A, PLIN 13041A/G, PLIN 14995A/T y PPARGC1 γ +1564G/A.

En el PLIN 11482G/A el alelo A se asoció como protector de obesidad. Este efecto fue observado para el total de la muestra, la prevalencia en los individuos con obesidad e $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ fue del 53,7% GG, 40,3% GA y un 6% AA, mientras que para los obesos mórbidos ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) fue del 76,8% GG, 17,1% GA y un 6,1% AA ($p=0,006$). Al agrupar en el total de la muestra en homocigotos G frente a los portadores A, se observó en los individuos con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ un 53,7% GG y un 46,3% de portadores A, mientras que en los individuos con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ un 76,8% GG y un 23,2% de portadores A ($p=0,003$). El mismo efecto se observó para el grupo de los hombres: 58,8% de portadores A en los hombres con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y del 16,7% en los hombres con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,028$); y para el grupo de las mujeres: 42% de portadores A en las mujeres con $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y del 24,3% en las mujeres con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,032$). En la figura 4.71 se muestra dicho efecto en el total de la muestra al agrupar en portadores del alelo A frente a los homocigotos AA:

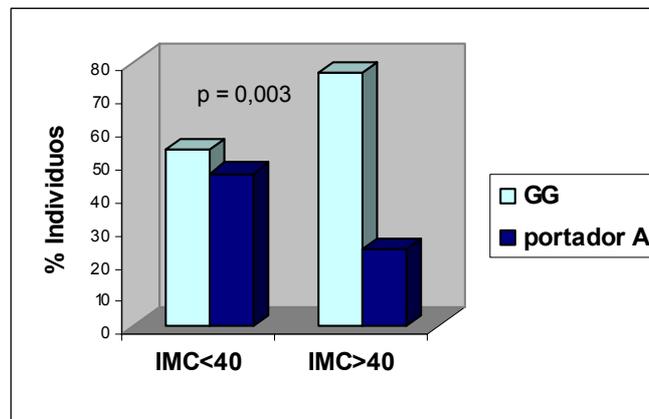


Figura 4.71. Asociación de PLIN 11482G/A y obesidad mórbida en la población hospitalaria

Al analizar la asociación del PLIN 11482G/A y la obesidad mórbida mediante regresión logística, se observó un efecto protector para los portadores del alelo A en el total de la muestra con una $OR=0,35$; IC del 95%: 0,17-0,71 ($p=0,003$), y tras el ajuste por edad y sexo se obtuvo una $OR=0,36$; IC del 95%: 0,18-0,74 ($p=0,005$); en las mujeres se obtuvo para las portadoras del alelo A una $OR=0,44$; IC del 95%: 0,20-0,97 ($p=0,042$), y tras el ajuste por la edad se obtuvo una $OR=0,45$; IC del

95%: 0,20-0,98 ($p=0,044$) y los hombres se obtuvo para los portadores del alelo A una $OR=0,14$; IC del 95%: 0,02-0,85 ($p=0,032$), y tras el ajuste por la edad se obtuvo una $OR=0,14$; IC del 95%: 0,02-0,86 ($p=0,034$).

En el PLIN 14995A/T el ser portador del alelo T se asoció con menor prevalencia de obesidad mórbida. Este efecto fue observado en el total de la muestra al agrupar en homocigotos AA (26,9% en obesos con $IMC<40$ kg/m^2 y un 45,5% en obesos mórbidos) y portadores del alelo T (73,1% en obesos con $IMC<40$ kg/m^2 y un 54,5% con $IMC\geq 40$ kg/m^2) ($p=0,030$); y en el grupo de los hombres AA (8,3% en obesos con $IMC<40$ kg/m^2 y un 55,6% en obesos mórbidos) y portadores del alelo T (91,7% en obesos con $IMC<40$ kg/m^2 y un 44,4% con $IMC\geq 40$ kg/m^2) ($p=0,029$). Este resultado en el total de la muestra se representa en la figura 4.72:

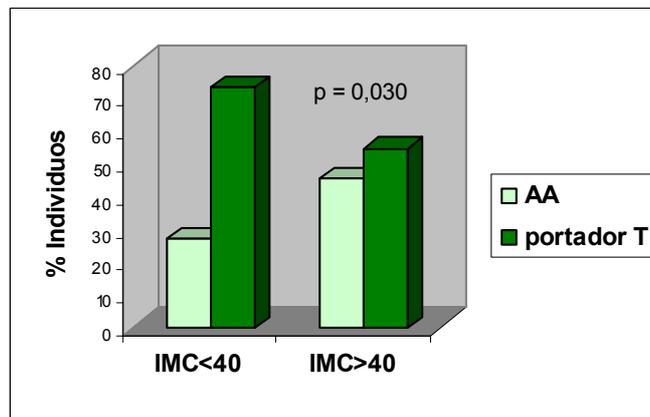


Figura 4.72. Asociación de PLIN 14995A/T y obesidad mórbida en la población hospitalaria

Al analizar la asociación del PLIN 14995A/T y la obesidad mórbida mediante regresión logística, en el total de la muestra se obtuvo un efecto protector para los portadores del alelo T con una $OR=0,44$; IC del 95%: 0,20-0,97 ($p=0,041$), y tras el ajuste por edad y sexo se obtuvo una $OR=0,45$; IC del 95%: 0,20-0,99 ($p=0,047$); y en los hombres se obtuvo para los portadores del alelo T una $OR=0,07$; IC del 95%: 0,01-0,83 ($p=0,035$), y tras el ajuste por la edad se obtuvo una $OR=0,09$; IC del 95%: 0,01-1,09 ($p=0,058$).

En el PPARGC1 γ +1564G/A, el ser portador del alelo A se asoció con mayor prevalencia de obesidad mórbida. Este efecto fue observado para el total de la muestra: la prevalencia en los individuos con obesidad e $IMC<40$ kg/m^2 fue del

42,1% GG, 43,2% GA y un 14,7% AA, mientras que para los obesos mórbidos ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) fue del 25,5% GG, 55,7% GA y un 18,9% AA ($p=0,044$); y para las mujeres con una prevalencia similar ($p=0,049$). Al agrupar en el total de la muestra la prevalencia fue en homocigotos GG (42,1% en obesos con $\text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$ y un 25,5% en obesos mórbidos) y en portadores del alelo A (57,9% en obesos no mórbidos y un 74,5% en $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) ($p=0,009$); y para el grupo de las mujeres la prevalencia fue en homocigotas GG (40,3% en obesas con $\text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$ y un 22,6% en obesas mórbidas) y en portadoras del alelo A (59,7% en obesas no mórbidas y un 77,4% en $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) ($p=0,011$). Este resultado agrupando para el total de la muestra se representa en la figura 4.73:

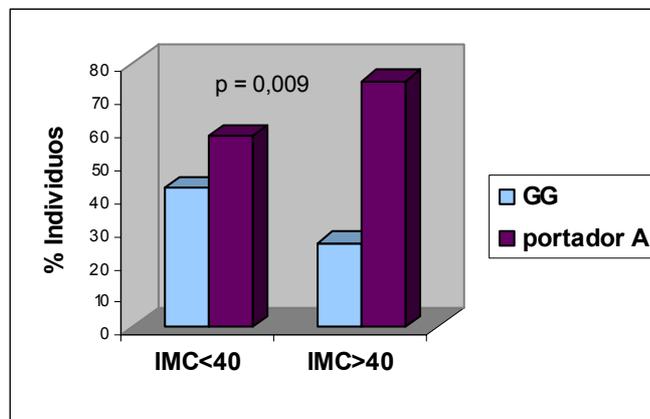


Figura 4.73. Asociación de PPARGC1 γ +1564G/A y obesidad mórbida en la población hospitalaria

Al analizar la asociación del PPARGC1 γ +1564G/A y la obesidad mórbida mediante regresión logística, en el total de la muestra se obtuvo un riesgo para los portadores del alelo A con una OR=2,13; IC del 95%: 1,17-3,87 ($p=0,013$), y tras el ajuste por edad y sexo se obtuvo una OR=2,01; IC del 95%: 1,09-3,69 ($p=0,025$); y en las mujeres se obtuvo para las portadoras del alelo A una OR=2,31; IC del 95%: 1,18-4,55 ($p=0,015$), y tras el ajuste por la edad se obtuvo una OR=2,30; IC del 95%: 1,17-4,54 ($p=0,016$).

4.3.22.6 Secuenciación del caso de la ApoE Christchurch

- **Apolipoproteína E**

En el estudio del polimorfismo en el gen de la apolipoproteína E (ApoE) mediante RFLPs se amplifica un fragmento de 244 pb y tras la digestión con el enzima Hha I se obtienen los diversos fragmentos que se representan en la figura 4.74, y que constituyen 3 alelos comunes según el aminoácido de la posición 112 y 158. De esta manera diferenciamos a la isoforma más frecuente E3 cuando se presenta cistina en la posición 112 y arginina en la 158, E2 cuando se halla cistina en ambas posiciones, y E4 con arginina en ambas localizaciones. Además existe una forma poco común denominada E2-Christchurch (E2 136 Ser) descrita en por Wardell MR et al en 1987, que consiste en el cambio de arginina a serina tras la modificación de una citosina por una adenina en la posición 136.

En la figura 4.74 A se muestran los diferentes fragmentos de restricción según la variante alélica (E4, E3, E2, E2 136 Ser). En la figura 4.74 B se muestran los productos resultantes de la amplificación, posterior digestión con la enzima Hha I y electroforesis en gel de agarosa al 4%: Línea 1: marcador XIII; línea 2: genotipo 2/3; línea 3: genotipo 3/3; línea 4: genotipo Christchurch; línea 5: genotipo 3/4; línea 6: genotipo 3/3; línea 7: genotipo 3/2.

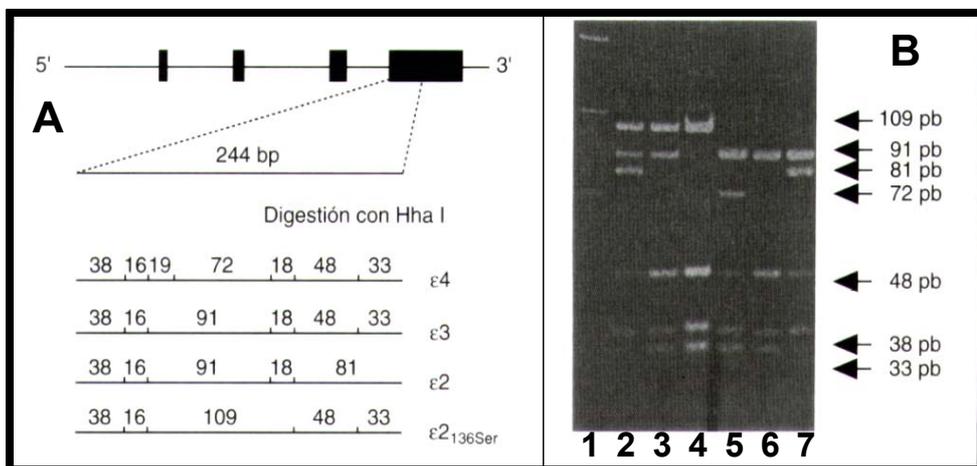


Figura 4.74. A: fragmentos de restricción según la variante alélica de ApoE. B: imagen del gel de agarosa con las distintas variantes alélicas de ApoE

En uno de los pacientes de la población hospitalaria se observó un patrón de fragmentos en el gen de agarosa del genotipo Christchurch, para su confirmación se secuenció el fragmento de ADN observándose dicho genotipo. En la figura 4.75 podemos observar la secuenciación del fragmento de ADN de la apolipoproteína E que origina un patrón anómalo de RFLP. El doble pico (señalado con la flecha) es debido a la presencia en heterocigosis de la mutación denominada como Christchurch y que implica un cambio de citosina (C) a adenina (A); el aminoácido 24 cambia de arginina (CGC) a serina (AGC).

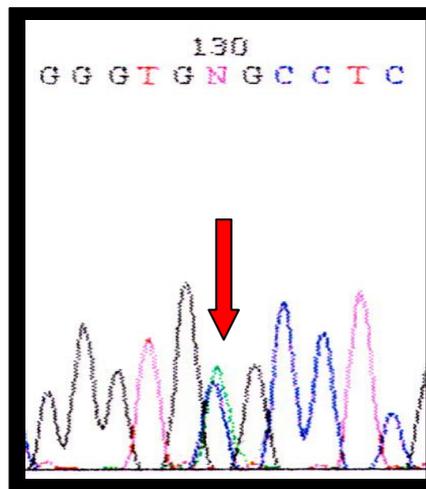


Figura 4.75. Secuenciación del fragmento de ADN de la ApoE en el paciente E2-Christchurch

4.3.22.7 Estudio del exón del receptor de la melanocortina (MC4R)

Como comentamos en los apartados 1.6.3.2 y 1.6.3.3 el gen del receptor de la melanocortina (MC4R) es codificado por un único exón localizado en la región 18q22. En esta tesis realizamos un estudio del MC4R mediante la secuenciación de este exón en una muestra de sujetos obesos debido a la alta prevalencia de mutaciones en los sujetos con $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$. Se seleccionaron aquellos pacientes con más antecedentes familiares de obesidad para aumentar la probabilidad de identificar alguna mutación nueva o variante ya identificada en otros estudios.

En uno de los pacientes se observó una mutación en heterocigosis en el rs34114122 o siguiendo la nomenclatura de den Dunnen JT y Antonarakis SE (2000) en el -178 A/C del promotor del gen del receptor de la melanocortina (MC4R). En el resto de la muestra analizada no se observaron más variantes genéticas.

En las figuras 4.76 se observa un fragmento del cromatograma de la secuenciación del MC4R en un sujeto con la secuencia salvaje (sin la mutación), y posteriormente en la figura 4.77 el del sujeto con la mutación descrita (-178 A/C), observándose en la imagen un doble pico en la base presentada en heterocigosis (flecha).

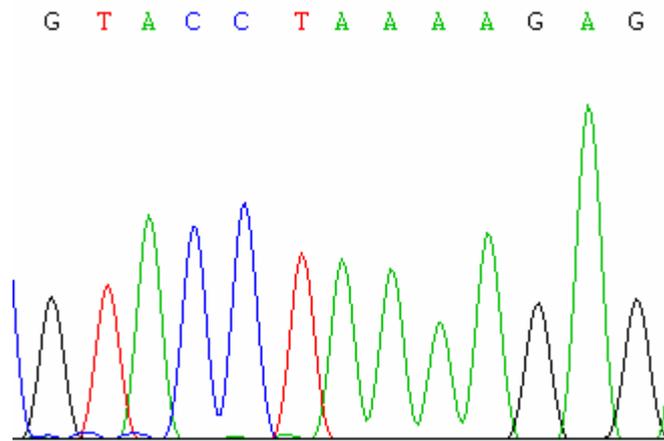


Figura 4.76. Secuencia del genotipo salvaje en el promotor del gen MC4R

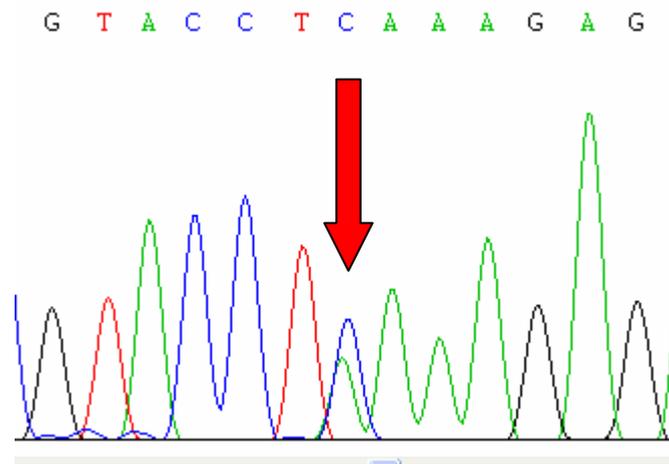


Figura 4.77. Secuencia del genotipo con la mutación -178 A/C en el promotor del gen MC4R

4.3.23 Asociación de las variantes genéticas estudiadas con las medidas antropométricas

En los siguientes apartados se presentan las tablas donde se observa la asociación de los polimorfismos en los distintos genes estudiados con los parámetros antropométricos en la población de Atención Primaria de forma global y por sexo, agrupados dichos genes según la clasificación de funcionalidad establecida en el apartado de obesidad poligénica humana: las variantes genéticas involucradas en la regulación del gasto energético (por este orden de aparición los polimorfismos: LPL Hind III, LPL Ser447Stop, UCP1 -3826A/G, UCP2 -866G/A, y RB3 Trp64Arg), las variantes genéticas relacionadas en la regulación de la ingesta de nutrientes (por este orden de aparición las variantes: Lep -2548G/A, y RLep Q223R), y las variantes genéticas implicadas en la adipogénesis (por este orden de aparición los polimorfismos: PLIN 6209T/C, PLIN 11482G/A, PLIN 13041A/G, PLIN 14995A/T, PPARGC1 γ +1564G/A, PPARGC1 γ +2962A/G, y PPARG Pro12Ala).

No se analizaron las variantes NPY Leu7Pro y Ghrelina Arg51Gln relacionadas en la regulación de la ingesta de nutrientes, ni las variantes PLIN rs1561726 y PLIN 10171A/T implicadas en la adipogénesis, por presentar una frecuencia alélica muy baja o nula en esta población estudiada.

Para todas las variantes analizadas se estudiaron las asociaciones con las medidas antropométricas en los tres genotipos o formas alélicas posibles, así como el análisis agrupando en portadores de un alelo en comparación con la forma homocigota del otro alelo.

4.3.23.1 Asociación de las variantes genéticas involucradas en la regulación del gasto energético con parámetros antropométricos

Tabla 4.124. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo LPL HindIII en la población hospitalaria

Genotipo		+/+	+/-	-/-	p*	p**
Parámetro		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	119,4 (26,1)	120,7 (34,2)	119,7 (-)	0,992	0,993
	Mujeres	104,2 (15,4)	102,7 (21,3)	117,9 (21,8)	0,060	0,033
	Total	107,2 (18,9)	105,9 (24,8)	118,0 (20,7)	0,229	0,125
Talla (m)	Hombres	1,74 (0,07)	1,72 (0,08)	1,80 (-)	0,368	0,453
	Mujeres	1,59 (0,06)	1,59 (0,06)	1,56 (0,05)	0,297	0,136
	Total	1,62 (0,08)	1,61 (0,08)	1,58 (0,09)	0,343	0,151
IMC (kg/m ²)	Hombres	39,2 (8,0)	40,7 (9,8)	36,9 (-)	0,848	0,806
	Mujeres	41,5 (6,5)	40,7 (7,5)	48,9 (10,8)	0,005	0,003
	Total	41,0 (6,8)	40,7 (7,9)	47,8 (10,9)	0,014	0,006
Cintura (cm)	Hombres	127,9 (13,1)	126,1 (22,6)	119,0 (-)	0,897	0,658
	Mujeres	115,7 (12,6)	116,2 (16,4)	135,8 (18,0)	0,002	<0,001
	Total	117,4 (13,3)	117,7 (17,7)	133,9 (17,7)	0,013	0,004
Cadera (cm)	Hombres	124,6 (15,6)	125,3(25,8)	116,0 (-)	0,919	0,711
	Mujeres	129,3 (13,2)	128,3 (13,4)	145,0 (17,6)	0,005	0,003
	Total	128,6 (13,6)	127,8 (15,8)	141,8 (19,1)	0,032	0,015
Índice cintura/cadera	Hombres	1,03 (0,06)	1,02 (0,16)	1,03 (-)	0,973	0,972
	Mujeres	0,90 (0,08)	0,91 (0,08)	0,94 (0,10)	0,373	0,168
	Total	0,92 (0,09)	0,92 (0,11)	0,95 (0,10)	0,620	0,340

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la LPL HindIII no se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo - en comparación con los homocigotos del alelo +. Pero al comparar portadores + con los homocigotos - se

observaron diferencias en el conjunto de la población en los perímetros de cintura ($117,6 \pm 15,7$ vs $133,9 \pm 17,7$ cm; $p=0,003$), cadera ($128,2 \pm 14,7$ vs $141,8 \pm 19,1$ cm; $p=0,009$) y en el IMC ($40,9 \pm 7,4$ vs $47,8 \pm 10,9$ kg/m²; $p=0,004$); y en el grupo de las mujeres en el peso ($103,5 \pm 18,6$ vs $117,9 \pm 21,8$ kg; $p=0,020$), en los perímetros de cintura ($116,0 \pm 14,7$ vs $135,8 \pm 18,0$ cm; $p<0,001$), cadera ($128,8 \pm 13,3$ vs $145,0 \pm 17,6$ cm; $p=0,001$) y en el IMC ($41,1 \pm 7,0$ vs $48,9 \pm 10,8$ kg/m²; $p=0,001$).

Debido a la baja prevalencia encontrada en el polimorfismo LPL Ser447Stop de la forma alélica 447Stop, para el análisis estadístico de este polimorfismo se agrupó la población en homocigotos Ser447Ser y en portadores del alelo 447Stop (tabla 4.125).

Tabla 4.125. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo LPL Ser447Stop en la población hospitalaria

Genotipo		Ser447Ser	Portador 447Stop	p*
Parámetro		media (DT)	media (DT)	
Peso (kg)	Hombres	121,4 (28,2)	120,0 (32,4)	0,901
	Mujeres	104,5 (19,0)	108,7 (25,7)	0,261
	Total	107,7 (21,9)	110,7 (27,0)	0,417
Talla (m)	Hombres	1,74 (0,07)	1,73 (0,07)	0,891
	Mujeres	1,58 (0,05)	1,59 (0,07)	0,546
	Total	1,61 (0,08)	1,61 (0,09)	0,815
IMC (kg/m ²)	Hombres	40,2 (8,4)	39,9 (9,4)	0,926
	Mujeres	41,8 (7,8)	43,0 (9,7)	0,414
	Total	41,5 (7,9)	42,4 (9,6)	0,479
Cintura (cm)	Hombres	124,2 (13,4)	136,0 (26,3)	0,153
	Mujeres	117,6 (16,2)	120,2 (19,0)	0,430
	Total	118,6 (15,9)	122,5 (20,6)	0,205
Cadera (cm)	Hombres	123,3 (14,1)	131,8 (34,2)	0,379
	Mujeres	130,5 (15,0)	130,5 (14,8)	0,993
	Total	129,4 (15,0)	130,7 (18,2)	0,650
Índice cintura/cadera	Hombres	1,01 (0,06)	1,06 (0,22)	0,378
	Mujeres	0,90 (0,08)	0,92 (0,10)	0,233
	Total	0,92 (0,08)	0,94 (0,13)	0,187

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

Tabla 4.126. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo UCP 1 - 3826A/G en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/G	G/G	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	123,4 (29,3)	121,6 (27,5)	86,6 (-)	0,466	0,220
	Mujeres	102,7 (17,3)	108,4 (21,7)	108,0 (23,5)	0,196	0,351
	Total	107,1 (22,0)	110,4 (22,9)	106,5 (23,3)	0,623	0,922
Talla (m)	Hombres	1,74 (0,06)	1,73 (0,09)	1,64 (-)	0,354	0,164
	Mujeres	1,58 (0,06)	1,60 (0,05)	1,55 (0,05)	0,017	0,030
	Total	1,62 (0,09)	1,62 (0,07)	1,55 (0,06)	0,023	0,007
IMC (kg/m ²)	Hombres	40,6 (9,2)	40,3 (7,2)	32,2 (-)	0,647	0,355
	Mujeres	41,0 (7,2)	42,6 (8,8)	45,2 (9,6)	0,164	0,080
	Total	40,9 (7,7)	42,2 (8,6)	44,3 (9,9)	0,266	0,148
Cintura (cm)	Hombres	128,8 (17,8)	124,2 (18,0)	-	0,584	-
	Mujeres	116,5 (13,9)	120,3 (19,8)	116,3 (15,0)	0,428	0,970
	Total	118,8 (15,4)	120,7 (19,5)	116,3 (15,0)	0,651	0,637
Cadera (cm)	Hombres	125,6 (22,3)	127,0 (14,8)	-	0,889	-
	Mujeres	129,2 (13,8)	133,1 (15,0)	131,1 (18,9)	0,359	0,675
	Total	128,5 (15,6)	132,4 (15,0)	131,1 (18,9)	0,351	0,594
Índice cintura/cadera	Hombres	1,04 (0,13)	0,98 (0,04)	-	0,270	-
	Mujeres	0,90 (0,08)	0,90 (0,09)	0,89 (0,06)	0,876	0,609
	Total	0,93 (0,10)	0,91 (0,09)	0,89 (0,06)	0,317	0,211

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la UCP 1 al comparar en portadores del alelo A frente a los homocigotos del alelo G se observó una diferencia en la talla del total de la población ($1,62 \pm 0,08$ vs $1,55 \pm 0,06$ m; $p=0,006$) y en el grupo de las mujeres ($1,59 \pm 0,06$ vs $1,55 \pm 0,05$ m; $p=0,013$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo G en comparación con los homocigotos del alelo A.

Tabla 4.127. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo UCP 2 - 866G/A en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	115,5 (25,8)	124,5 (35,2)	122,3 (22,0)	0,709	0,622
	Mujeres	105,2 (17,5)	106,8 (21,6)	104,0 (25,2)	0,792	0,788
	Total	107,1 (19,5)	109,8 (25,0)	107,4 (25,4)	0,730	0,939
Talla (m)	Hombres	1,74 (0,07)	1,72 (0,08)	1,75 (0,08)	0,753	0,902
	Mujeres	1,58 (0,06)	1,59 (0,06)	1,58 (0,06)	0,374	0,919
	Total	1,61 (0,09)	1,61 (0,08)	1,61 (0,09)	0,924	0,957
IMC (kg/m ²)	Hombres	38,1 (8,6)	41,4 (9,6)	40,1 (6,1)	0,589	0,627
	Mujeres	42,2 (6,9)	42,2 (8,8)	41,7 (10,0)	0,962	0,809
	Total	41,4 (7,4)	42,1 (8,9)	41,4 (9,4)	0,860	0,989
Cintura (cm)	Hombres	126,1 (20,3)	127,6 (19,9)	127,2 (10,6)	0,984	0,918
	Mujeres	118,4 (15,0)	118,6 (17,6)	117,9 (18,7)	0,982	0,894
	Total	119,5 (15,9)	119,8 (18,1)	119,4 (17,8)	0,990	0,976
Cadera (cm)	Hombres	117,1 (7,6)	131,5 (28,9)	126,8 (13,8)	0,321	0,404
	Mujeres	129,9 (12,3)	131,5 (14,9)	130,4 (19,5)	0,844	0,904
	Total	128,1 (12,5)	131,5 (17,1)	129,8 (18,6)	0,458	0,628
Índice cintura/cadera	Hombres	1,08 (0,15)	0,98 (0,09)	1,01 (0,04)	0,194	0,268
	Mujeres	0,91 (0,09)	0,90 (0,08)	0,91 (0,07)	0,766	0,738
	Total	0,94 (0,12)	0,91 (0,08)	0,92 (0,07)	0,351	0,509

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la UCP 2 no se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo G en comparación con los homocigotos del alelo A. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo A frente a los homocigotos del alelo G.

Debido a la baja prevalencia encontrada en el polimorfismo del RB3 de la forma alélica 64Arg, para el análisis estadístico de este polimorfismo se agrupó la población en homocigotos Trp64Trp y en portadores del alelo 64Arg (tabla 4.128).

Tabla 4.128. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo RB3 Trp64Arg en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	Trp64Trp media (DT)	Portador 64Arg media (DT)	p*
	Peso (kg)	Hombres	120,7 (29,6)	126,8 (1,8)
	Mujeres	105,2 (21,2)	108,7 (18,5)	0,404
	Total	108,3 (23,8)	109,9 (18,4)	0,725
Talla (m)	Hombres	1,73 (0,07)	1,75 (0,08)	0,754
	Mujeres	1,59 (0,06)	1,58 (0,06)	0,367
	Total	1,62 (0,09)	1,59 (0,07)	0,078
IMC (kg/m ²)	Hombres	40,0 (8,7)	41,6 (4,6)	0,806
	Mujeres	41,8 (8,4)	43,8 (7,8)	0,224
	Total	41,4 (8,5)	43,7 (7,6)	0,164
Cintura (cm)	Hombres	127,2 (17,8)	123,0 (-)	0,819
	Mujeres	117,2 (16,2)	124,3 (18,8)	0,057
	Total	118,8 (16,8)	124,2 (18,4)	0,144
Cadera (cm)	Hombres	125,5 (20,6)	121,0 (-)	0,831
	Mujeres	129,8 (14,9)	135,5 (13,5)	0,088
	Total	129,1 (16,0)	134,9 (13,5)	0,091
Índice cintura/cadera	Hombres	1,02 (0,12)	1,02 (-)	0,969
	Mujeres	0,90 (0,08)	0,92 (0,10)	0,456
	Total	0,92 (0,10)	0,92 (0,10)	0,938

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

4.3.23.2 Asociación de las variantes genéticas involucradas en la regulación de la ingesta de nutrientes con parámetros antropométricos

Tabla 4.129. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo Lep -2548G/A en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	109,4 (12,4)	130,6 (34,0)	112,4 (22,1)	0,116	0,818
	Mujeres	105,6 (16,9)	107,0 (22,9)	104,3 (19,1)	0,767	0,787
	Total	106,3 (16,0)	111,1 (26,6)	105,7 (19,7)	0,280	0,908
Talla (m)	Hombres	1,75 (0,06)	1,74 (0,08)	1,71 (0,07)	0,334	0,172
	Mujeres	1,57 (0,05)	1,59 (0,06)	1,59 (0,07)	0,217	0,160
	Total	1,61 (0,09)	1,62 (0,08)	1,61 (0,08)	0,745	0,796
IMC (kg/m ²)	Hombres	35,6 (4,3)	42,9 (10,1)	38,4 (6,0)	0,097	0,480
	Mujeres	42,8 (6,6)	42,4 (9,3)	41,3 (7,5)	0,710	0,447
	Total	41,4 (6,8)	42,5 (9,4)	40,8 (7,3)	0,464	0,731
Cintura (cm)	Hombres	129,0 (26,0)	127,9 (16,6)	123,3 (10,0)	0,841	0,593
	Mujeres	119,6 (15,1)	119,7 (18,8)	115,5 (41,8)	0,399	0,305
	Total	116,5 (13,7)	114,8 (37,1)	117,0 (49,6)	0,300	0,213
Cadera (cm)	Hombres	117,5 (6,6)	130,9 (25,4)	121,3 (14,0)	0,363	0,745
	Mujeres	132,7 (13,0)	131,0 (16,5)	129,8 (12,6)	0,717	0,416
	Total	130,2 (13,4)	131,0 (18,0)	128,7 (12,9)	0,737	0,678
Índice cintura/cadera	Hombres	1,10 (0,19)	0,99 (0,06)	1,02 (0,07)	0,154	0,251
	Mujeres	0,90 (0,07)	0,91 (0,09)	0,89 (0,08)	0,311	0,574
	Total	0,93 (0,12)	0,93 (0,09)	0,91 (0,09)	0,414	0,214

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la Lep no se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del alelo G. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo G frente a los homocigotos del alelo A.

Tabla 4.130. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo Rlep Q223R en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	Q/Q	Q/R	R/R	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	137,3 (34,3)	110,8 (19,5)	106,7 (8,8)	0,014	0,045
	Mujeres	104,2 (21,9)	106,6 (20,6)	108,5 (16,5)	0,657	0,450
	Total	109,5 (27,0)	107,4 (20,4)	108,1 (15,1)	0,834	0,812
Talla (m)	Hombres	1,75 (0,08)	1,71 (0,06)	1,79 (0,05)	0,089	0,327
	Mujeres	1,58 (0,06)	1,59 (0,06)	1,61 (0,05)	0,073	0,061
	Total	1,64 (0,09)	1,62 (0,08)	1,60 (0,09)	0,154	0,062
IMC (kg/m ²)	Hombres	44,7 (10,2)	37,8 (5,8)	33,4 (3,1)	0,013	0,014
	Mujeres	42,1 (9,2)	42,0 (7,7)	42,2 (6,7)	0,997	0,958
	Total	42,5 (9,3)	41,2 (7,5)	40,4 (7,1)	0,444	0,321
Cintura (cm)	Hombres	136,0 (15,1)	122,3 (19,0)	120,7 (1,2)	0,156	0,184
	Mujeres	118,6 (18,3)	114,5 (41,5)	116,6 (17,0)	0,918	0,686
	Total	120,7 (18,8)	118,7 (16,0)	117,3 (15,3)	0,668	0,462
Cadera (cm)	Hombres	140,7 (26,2)	117,2 (8,2)	114,7 (9,1)	0,011	0,033
	Mujeres	130,6 (17,0)	130,1 (13,0)	132,7 (12,9)	0,839	0,625
	Total	131,8 (18,4)	127,9 (13,2)	129,5 (14,0)	0,327	0,596
Índice cintura/cadera	Hombres	0,98 (0,07)	1,04 (0,14)	1,06 (0,09)	0,367	0,305
	Mujeres	0,91 (0,09)	0,91 (0,08)	0,88 (0,07)	0,372	0,168
	Total	0,92 (0,09)	0,93 (0,11)	0,91 (0,10)	0,591	0,696

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el Rlep se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo R en comparación con los homocigotos del alelo Q en el grupo de los hombres en el peso ($110,0 \pm 18,0$ vs $137,3 \pm 34,3$ kg; $p=0,003$), perímetro de cadera ($116,8 \pm 8,1$ vs $140,7 \pm 26,2$ cm; $p=0,002$) e IMC ($37,0 \pm 5,6$ vs $44,7 \pm 10,2$ kg/m²; $p=0,005$); y en el grupo de las mujeres en la talla ($1,59 \pm 0,06$ vs $1,58 \pm 0,06$ m; $p=0,032$). Al comparar en portadores del alelo Q frente a los homocigotos del alelo R no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

4.3.23.3 Asociación de las variantes de genes implicados en la adipogénesis con parámetros antropométricos

Tabla 4.131. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 6209T/C en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	T/T	T/C	C/C	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	128,6 (40,4)	117,9 (23,6)	120,4 (29,2)	0,731	0,607
	Mujeres	109,6 (23,5)	102,6 (17,0)	107,4 (21,6)	0,236	0,710
	Total	112,2 (26,9)	105,6 (19,3)	111,3 (24,2)	0,282	0,886
Talla (m)	Hombres	1,73 (0,09)	1,75 (0,05)	1,74 (0,08)	0,751	0,845
	Mujeres	1,60 (0,06)	1,58 (0,05)	1,56 (0,08)	0,062	0,024
	Total	1,62 (0,08)	1,62 (0,08)	1,61 (0,11)	0,994	0,972
IMC (kg/m ²)	Hombres	42,3 (10,4)	38,2 (6,3)	40,2 (10,8)	0,584	0,640
	Mujeres	43,0 (8,9)	41,1 (7,6)	44,3 (9,9)	0,362	0,591
	Total	42,9 (9,0)	40,5 (7,4)	43,0 (10,1)	0,260	0,946
Cintura (cm)	Hombres	131,3 (19,1)	125,6 (14,6)	126,7 (24,9)	0,831	0,670
	Mujeres	120,0 (17,5)	117,7 (16,6)	119,2 (14,9)	0,804	0,873
	Total	121,4 (17,9)	119,1 (16,4)	121,5 (18,1)	0,762	0,989
Cadera (cm)	Hombres	134,6 (32,9)	124,6 (15,9)	116,5 (4,1)	0,329	0,144
	Mujeres	132,0 (15,2)	130,0 (13,9)	135,9 (18,7)	0,441	0,399
	Total	132,3 (17,8)	129,0 (14,3)	130,1 (18,1)	0,570	0,600
Índice cintura/cadera	Hombres	0,99 (0,10)	1,01 (0,07)	1,09 (0,19)	0,363	0,183
	Mujeres	0,91 (0,08)	0,91 (0,10)	0,88 (0,06)	0,528	0,268
	Total	0,92 (0,09)	0,93 (0,10)	0,94 (0,15)	0,697	0,396

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 6209T>C al comparar en portadores del alelo T frente a los homocigotos del alelo C no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Al agrupar en portadores del alelo C en comparación con los homocigotos TT se observaron diferencias en la talla del grupo de las mujeres (1,58±0,06 vs 1,60±0,06 m; p=0,050).

Tabla 4.132. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 11482G/A en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	130,7 (34,2)	113,7 (23,4)	110,9 (0,2)	0,321	0,386
	Mujeres	109,2 (22,1)	99,3 (12,4)	101,8 (17,2)	0,055	0,345
	Total	112,9 (25,7)	102,8 (16,7)	103,8 (15,4)	0,050	0,260
Talla (m)	Hombres	1,72 (0,07)	1,77 (0,06)	1,73 (0,01)	0,202	0,896
	Mujeres	1,59 (0,05)	1,59 (0,05)	1,52 (0,07)	0,005	0,002
	Total	1,61 (0,08)	1,64 (0,09)	1,57 (0,11)	0,053	0,115
IMC (kg/m ²)	Hombres	43,9 (9,8)	36,2 (6,0)	37,3 (0,4)	0,079	0,302
	Mujeres	43,2 (8,8)	39,1 (4,4)	43,8 (6,0)	0,036	0,844
	Total	43,4 (8,9)	38,4 (4,9)	42,4 (5,9)	0,004	0,722
Cintura (cm)	Hombres	128,2 (17,4)	123,9 (14,3)	146,5 (43,1)	0,321	0,220
	Mujeres	120,3 (17,2)	115,1 (14,0)	116,6 (15,3)	0,378	0,565
	Total	121,3 (17,3)	117,5 (14,4)	124,0 (60,4)	0,501	0,744
Cadera (cm)	Hombres	131,5 (28,4)	121,0 (14,8)	121,0 (0,0)	0,572	0,552
	Mujeres	132,2 (15,3)	127,7 (11,0)	133,8 (12,7)	0,373	0,777
	Total	132,1 (17,2)	125,9 (12,3)	130,9 (12,3)	0,162	0,835
Índice cintura/cadera	Hombres	0,99 (0,08)	1,03 (0,06)	1,21 (0,36)	0,058	0,018
	Mujeres	0,91 (0,08)	0,90 (0,09)	0,87 (0,07)	0,485	0,240
	Total	0,92 (0,09)	0,94 (0,10)	0,95 (0,21)	0,619	0,464

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 11482G>A al realizar el análisis agrupando en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del alelo G se observaron diferencias estadísticamente significativas en el total de la muestra en el peso (103,0±16,3 vs 112,9±25,7 kg; p=0,014); en el grupo de las mujeres en el peso (99,7±13,2 vs 109,2±22,1 kg; p=0,016) y en el IMC (39,9±5,0 vs 43,2±8,8 kg/m²; p=0,033). Al comparar en portadores del alelo G frente a los homocigotos del alelo A se observaron diferencias estadísticamente significativas en el índice cintura/cadera en el grupo de los hombres (1,01±0,08 vs 1,21±0,36; p=0,021) y en la talla en las mujeres (1,59±0,05 vs 1,52±0,07 m; p=0,001).

Tabla 4.133. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 13041A/G en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/G	G/G	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	132,9 (34,9)	119,4 (26,2)	116,5 (25,3)	0,414	0,239
	Mujeres	108,3 (23,0)	107,1 (20,8)	104,3 (12,8)	0,754	0,453
	Total	112,4 (26,7)	109,3 (22,1)	107,6 (17,5)	0,594	0,359
Talla (m)	Hombres	1,72 (0,07)	1,75 (0,07)	1,76 (0,07)	0,631	0,364
	Mujeres	1,58 (0,05)	1,59 (0,06)	1,59 (0,06)	0,802	0,524
	Total	1,61 (0,07)	1,61 (0,09)	1,64 (0,10)	0,275	0,114
IMC (kg/m ²)	Hombres	44,5 (10,8)	39,1 (7,6)	37,5 (5,7)	0,176	0,088
	Mujeres	43,2 (9,6)	42,7 (8,3)	41,1 (5,5)	0,634	0,341
	Total	43,4 (9,7)	42,0 (8,2)	40,1 (5,7)	0,216	0,084
Cintura (cm)	Hombres	122,6 (17,0)	132,4 (19,7)	123,3 (16,4)	0,481	0,949
	Mujeres	121,1 (16,4)	119,4 (19,0)	116,6 (13,8)	0,653	0,362
	Total	121,2 (16,3)	121,8 (19,6)	118,5 (14,6)	0,746	0,541
Cadera (cm)	Hombres	121,4 (20,5)	128,9 (25,3)	122,6 (15,0)	0,753	0,928
	Mujeres	133,3 (15,5)	131,8 (15,5)	129,4 (11,7)	0,636	0,351
	Total	132,2 (16,2)	131,3 (17,4)	127,4 (12,8)	0,478	0,232
Índice cintura/cadera	Hombres	1,01 (0,03)	1,04 (0,17)	1,01 (0,05)	0,798	0,909
	Mujeres	0,91 (0,09)	0,91 (0,09)	0,90 (0,08)	0,943	0,756
	Total	0,92 (0,09)	0,93 (0,12)	0,93 (0,09)	0,832	0,627

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 13041A>G agrupando en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del alelo G no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Al realizar este análisis comparando portadores del alelo G frente a los homocigotos del alelo A tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4.134. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 14995A/T en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/T	T/T	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	142,6 (25,4)	106,0 (17,2)	144,1 (34,6)	0,009	0,923
	Mujeres	112,5 (28,8)	104,7 (17,89)	110,8 (17,4)	0,277	0,823
	Total	116,6 (29,9)	104,9 (17,6)	120,1 (27,0)	0,018	0,609
Talla (m)	Hombres	1,74 (0,10)	1,72 (0,07)	1,81 (0,01)	0,113	0,133
	Mujeres	1,58 (0,04)	1,59 (0,05)	1,57 (0,08)	0,499	0,568
	Total	1,61 (0,07)	1,62 (0,07)	1,64 (0,12)	0,357	0,152
IMC (kg/m ²)	Hombres	47,0 (6,2)	35,7 (4,3)	44,0 (10,5)	0,009	0,476
	Mujeres	44,8 (11,2)	41,4 (8,0)	45,0 (8,1)	0,197	0,955
	Total	45,1 (10,6)	40,4 (7,7)	44,7 (8,5)	0,024	0,880
Cintura (cm)	Hombres	130,3 (18,2)	119,8 (12,5)	134,8 (20,0)	0,240	0,705
	Mujeres	121,3 (20,6)	118,4 (14,3)	127,4 (20,4)	0,313	0,313
	Total	122,0 (20,4)	118,7 (13,9)	129,6 (20,0)	0,091	0,144
Cadera (cm)	Hombres	134,3 (16,2)	116,4 (10,5)	140,2 (37,0)	0,163	0,722
	Mujeres	133,2 (17,6)	130,0 (14,8)	138,8 (14,5)	0,236	0,302
	Total	133,3 (17,3)	127,4 (15,0)	139,2 (22,1)	0,041	0,244
Índice cintura/cadera	Hombres	0,97 (0,03)	1,03 (0,07)	0,98 (0,10)	0,387	0,811
	Mujeres	0,91 (0,09)	0,91 (0,07)	0,92 (0,11)	0,957	0,769
	Total	0,91 (0,09)	0,93 (0,08)	0,94 (0,11)	0,552	0,403

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 14995A>T se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo T en comparación con los homocigotos del AA en el IMC del total de la muestra ($41,4 \pm 8,1$ vs $45,1 \pm 10,6$ kg/m²; p=0,036) y de los hombres ($38,5 \pm 7,7$ vs $47,0 \pm 6,2$ kg/m²; p=0,027). Al comparar en portadores del alelo A frente a los homocigotos del TT se observan diferencias en el total de la muestra en los perímetros de cintura ($120,1 \pm 17,0$ vs $129,6 \pm 20,0$ cm; p=0,044) y cadera ($130,0 \pm 16,2$ vs $139,2 \pm 22,1$ cm; p=0,047); y en la talla de los varones ($1,73 \pm 0,08$ vs $1,81 \pm 0,01$ m; p=0,039).

Tabla 4.135. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PPARGC1 γ +1564G/A en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	120,6 (27,4)	117,2 (34,8)	126,1 (25,2)	0,820	0,683
	Mujeres	105,8 (24,8)	107,4 (20,3)	100,1 (12,2)	0,276	0,251
	Total	109,5 (26,1)	108,6 (22,5)	105,4 (18,6)	0,696	0,401
Talla (m)	Hombres	1,73 (0,07)	1,74 (0,10)	1,75 (0,04)	0,802	0,527
	Mujeres	1,59 (0,06)	1,59 (0,06)	1,57 (0,059)	0,538	0,310
	Total	1,62 (0,09)	1,61 (0,08)	1,61 (0,09)	0,397	0,442
IMC (kg/m ²)	Hombres	40,4 (8,7)	38,2 (8,5)	41,5 (9,2)	0,701	0,783
	Mujeres	42,0 (10,3)	42,6 (7,9)	40,4 (4,7)	0,480	0,411
	Total	41,6 (9,9)	42,1 (8,1)	40,6 (5,8)	0,673	0,574
Cintura (cm)	Hombres	127,9 (20,6)	127,9 (16,3)	116,5 (2,1)	0,706	0,424
	Mujeres	117,6 (19,9)	118,8 (16,6)	118,0 (10,4)	0,932	0,939
	Total	119,8 (20,3)	119,9 (16,8)	117,8 (10,0)	0,869	0,639
Cadera (cm)	Hombres	122,1 (12,1)	130,5 (29,0)	116,5 (5,0)	0,544	0,730
	Mujeres	130,9 (17,0)	131,3 (14,3)	128,3 (11,8)	0,702	0,497
	Total	129,1 (16,4)	131,2 (16,5)	127,3 (11,8)	0,504	0,649
Índice cintura/cadera	Hombres	1,05 (0,14)	1,00 (0,08)	1,00 (0,06)	0,559	0,604
	Mujeres	0,90 (0,08)	0,91 (0,08)	0,92 (0,08)	0,524	0,256
	Total	0,93 (0,12)	0,92 (0,09)	0,93 (0,08)	0,680	0,978

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del alelo G. Tampoco se encontraron diferencias al comparar portadores del alelo G con los homocigotos AA.

Tabla 4.136. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PPARGC1 γ +2962A/G en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/G	G/G	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Peso (kg)	Hombres	128,0 (23,7)	117,1 (22,2)	145,2 (33,6)	0,211	0,341
	Mujeres	108,2 (22,1)	110,8 (17,7)	105,3 (18,0)	0,648	0,661
	Total	110,4 (22,8)	111,6 (18,3)	118,6 (30,3)	0,417	0,203
Talla (m)	Hombres	1,79 (0,06)	1,72 (0,07)	1,74 (0,05)	0,235	0,294
	Mujeres	1,58 (0,05)	1,57 (0,05)	1,61 (0,07)	0,185	0,174
	Total	1,60 (0,08)	1,59 (0,07)	1,65 (0,09)	0,027	0,040
IMC (kg/m ²)	Hombres	39,9 (4,6)	39,6 (6,5)	47,9 (11,1)	0,183	0,154
	Mujeres	43,3 (9,1)	44,8 (7,4)	40,8 (6,6)	0,285	0,343
	Total	43,0 (8,7)	44,1 (7,4)	43,1 (8,7)	0,783	0,940
Cintura (cm)	Hombres	127,3 (12,8)	127,3 (16,8)	147,3 (23,5)	0,255	0,395
	Mujeres	121,4 (19,5)	124,3 (16,2)	119,3 (15,4)	0,641	0,724
	Total	122,1 (18,8)	124,6 (16,1)	126,7 (21,2)	0,673	0,404
Cadera (cm)	Hombres	130,8 (12,5)	131,0 (14,0)	126,3 (18,5)	0,885	0,794
	Mujeres	133,5 (16,5)	136,1 (11,5)	132,6 (10,1)	0,641	0,839
	Total	133,2 (16,0)	135,6 (11,6)	130,9 (12,5)	0,484	0,577
Índice cintura/cadera	Hombres	0,97 (0,02)	0,97 (0,05)	1,18 (0,20)	0,057	0,181
	Mujeres	0,91 (0,10)	0,91 (0,08)	0,90 (0,08)	0,894	0,692
	Total	0,92 (0,10)	0,92 (0,08)	0,97 (0,17)	0,200	0,098

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Al realizar el análisis agrupando en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos GG, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la talla del conjunto de la muestra ($1,60\pm 0,08$ vs $1,65\pm 0,09$ m; $p=0,009$); y en el índice cintura/cadera de los hombres ($0,97\pm 0,03$ vs $1,18\pm 0,20$; $p=0,014$). Al comparar los portadores del alelo G frente a los homocigotos AA no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Debido a la baja prevalencia encontrada de la forma alélica 12Ala, para el análisis estadístico de este polimorfismo se agrupó la población en homocigotos Pro12Pro y en portadores del alelo 12Ala (tabla 4.137).

Tabla 4.137. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PPARG Pro12Ala en la población hospitalaria

Parámetro \ Genotipo	Genotipo	Pro12Pro media (DT)	Portador 12Ala media (DT)	p*
Peso (kg)	Hombres	123,5 (30,2)	123,9 (11,3)	0,983
	Mujeres	105,9 (21,3)	100,7 (12,6)	0,390
	Total	108,7 (23,8)	105,1 (15,2)	0,546
Talla (m)	Hombres	1,74 (0,07)	1,73 (0,01)	0,756
	Mujeres	1,59 (0,06)	1,58 (0,03)	0,579
	Total	1,61 (0,08)	1,61 (0,07)	0,776
IMC (kg/m ²)	Hombres	40,6 (9,0)	41,6 (3,5)	0,865
	Mujeres	42,1 (8,5)	40,5 (5,0)	0,500
	Total	41,9 (8,5)	40,7 (4,7)	0,587
Cintura (cm)	Hombres	124,2 (15,1)	149,7 (23,7)	0,018
	Mujeres	118,1 (17,0)	115,8 (14,9)	0,653
	Total	118,9 (16,8)	122,6 (21,2)	0,432
Cadera (cm)	Hombres	124,8 (22,2)	129,3 (11,9)	0,733
	Mujeres	130,9 (14,9)	125,6 (13,6)	0,240
	Total	130,1 (16,1)	126,4 (13,0)	0,390
Índice cintura/cadera	Hombres	1,00 (0,07)	1,17 (0,27)	0,018
	Mujeres	0,90 (0,08)	0,92 (0,08)	0,407
	Total	0,92 (0,09)	0,97 (0,16)	0,032

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

En las siguientes figuras se representan los resultados más relevantes obtenidos mediante la bioimpedancia eléctrica en la población hospitalaria según los polimorfismos estudiados.

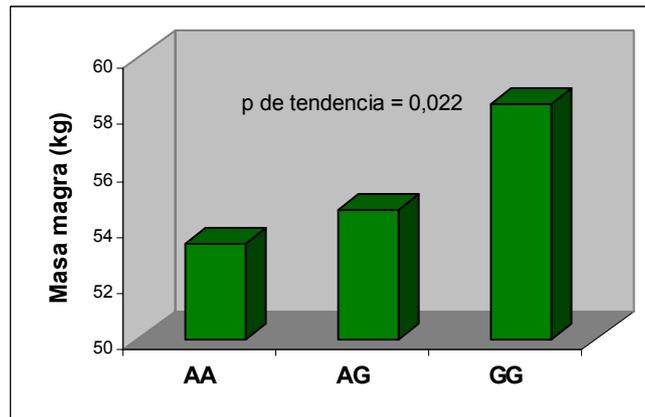


Figura 4.78. Masa magra (kg) según el polimorfismo UCP1 -3826 A/G en las mujeres de la población hospitalaria

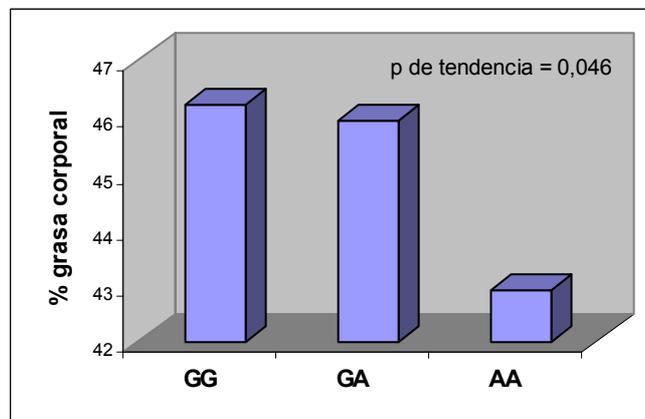


Figura 4.79. Porcentaje de grasa corporal según el polimorfismo UCP2 -866 G/A en la población hospitalaria

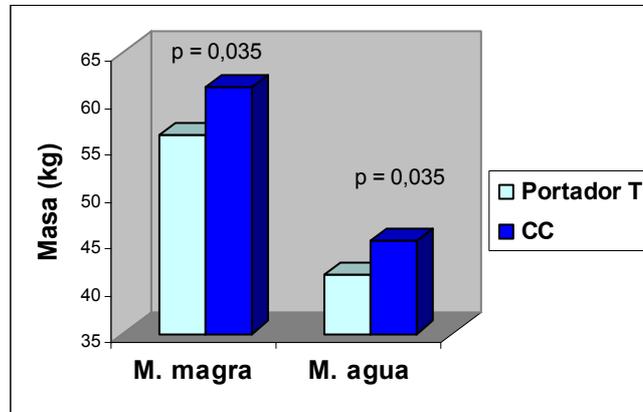


Figura 4.80. Masa magra (kg) según el polimorfismo PLIN 6209 T/C en la población hospitalaria

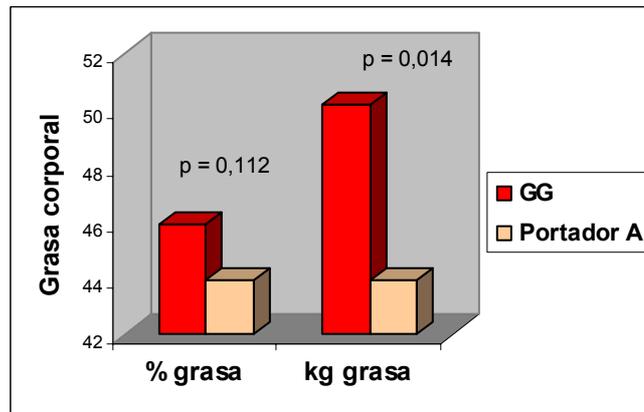


Figura 4.81. Distribución de la grasa corporal según el polimorfismo PLIN 11482 G/A en la población hospitalaria

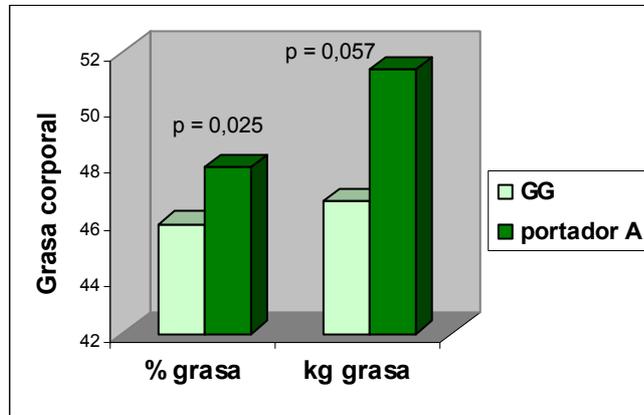


Figura 4.82. Distribución de la grasa corporal según el polimorfismo PPARGC1 γ +1564G/A en las mujeres de la población hospitalaria

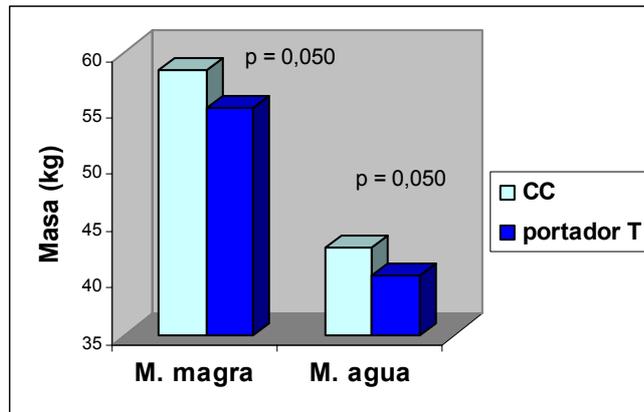


Figura 4.83. Masa magra (kg) según el polimorfismo LH -514C/T en la población hospitalaria

4.3.24 Asociación de las variantes genéticas con parámetros bioquímicos

En los siguientes apartados se presentan las tablas donde se observa la asociación de los polimorfismos en los distintos genes estudiados con los parámetros bioquímicos analizados (glucemia, perfil lipídico y uricemia) en la población de Atención Primaria de forma global y por sexo, agrupados dichos genes según la clasificación de funcionalidad establecida en el apartado de obesidad poligénica humana: las variantes genéticas involucradas en la regulación del gasto energético (por este orden de aparición los polimorfismos: LPL Hind III, LPL Ser447Stop, UCP1 -3826A/G, UCP2 -866G/A, y RB3 Trp64Arg), las variantes genéticas relacionadas en la regulación de la ingesta de nutrientes (por este orden de aparición las variantes: Lep -2548G/A, y RLep Q223R), las variantes genéticas implicadas en la adipogénesis (por este orden de aparición los polimorfismos: PLIN 6209T/C, PLIN 11482G/A, PLIN 13041A/G, PLIN 14995A/T, PPARGC1 γ +1564G/A, PPARGC1 γ +2962A/G, y PPARG Pro12Ala), y los polimorfismos en genes implicados en trastornos asociados con la obesidad (por este orden: ApoE, CETP TaqIB, y LH -514C/T).

No se analizaron las variantes NPY Leu7Pro y Ghrelina Arg51Gln relacionadas en la regulación de la ingesta de nutrientes, ni las variantes PLIN rs1561726 y PLIN 10171A/T implicadas en la adipogénesis, por presentar una frecuencia alélica muy baja o nula en esta población estudiada.

Para todas las variantes analizadas se estudiaron las asociaciones con las medidas antropométricas en los tres genotipos o formas alélicas posibles, así como el análisis agrupando en portadores de un alelo en comparación con la forma homocigota del otro alelo.

4.3.24.1 Asociación de las variantes genéticas involucradas en la regulación del gasto energético con parámetros bioquímicos

Tabla 4.138. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo LPL HindIII en la población hospitalaria

Genotipo		+/+	+/-	-/-	p*	p**
Parámetro		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	174,7 (30,2)	195,4 (36,1)	198,0 (-)	0,242	0,508
	Mujeres	206,4 (43,9)	211,9 (41,5)	185,0 (31,3)	0,185	0,155
	Total	201,0 (43,3)	209,0 (40,9)	186,3 (29,8)	0,176	0,293
c-HDL (mg/dL)	Hombres	40,4 (11,5)	48,5 (11,9)	51,0 (-)	0,175	0,390
	Mujeres	49,1 (11,9)	54,4 (14,3)	39,8 (10,9)	0,004	0,061
	Total	47,5 (12,3)	53,3 (14,0)	41,0 (10,8)	0,003	0,165
c-LDL (mg/dL)	Hombres	106,1 (33,0)	116,9 (29,5)	126,0 (-)	0,589	0,543
	Mujeres	125,9 (38,0)	132,9 (32,8)	119,5 (30,8)	0,395	0,625
	Total	122,2 (37,7)	130,0 (32,6)	120,2 (28,9)	0,331	0,872
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	141,4 (73,8)	156,8 (86,1)	107,0 (-)	0,819	0,727
	Mujeres	161,6 (88,9)	133,2 (66,8)	113,8 (39,8)	0,087	0,125
	Total	158,2 (86,5)	137,5 (70,7)	113,1 (37,6)	0,142	0,124
Glucemia (mg/dL)	Hombres	104,6 (27,1)	126,2 (55,2)	91,0 (-)	0,368	0,770
	Mujeres	115,1 (34,3)	116,6 (46,2)	113,7 (52,0)	0,967	0,920
	Total	113,3 (33,3)	118,3 (47,8)	111,6 (49,8)	0,704	0,900
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	7,4 (1,9)	6,7 (1,8)	9,1 (-)	0,336	0,373
	Mujeres	5,5 (1,4)	5,7 (1,7)	6,9 (1,8)	0,066	0,020
	Total	5,8 (1,6)	5,9 (1,8)	7,2 (1,8)	0,083	0,027

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

El la LPL HindIII se observaron diferencias estadísticamente significativas al agrupar en portadores + comparándolos con los homocigotos -- en el conjunto de la población en los

niveles de HDL ($50,6 \pm 13,5$ vs $41,0 \pm 10,8$ mg/dL, $p=0,039$) y ácido úrico ($5,9 \pm 1,7$ vs $7,2 \pm 1,8$ mg/dL, $p=0,026$); también en las mujeres en los niveles de HDL ($51,9 \pm 13,5$ vs $39,8 \pm 10,9$ mg/dL, $p=0,013$) y ácido úrico ($5,6 \pm 1,6$ vs $6,9 \pm 1,8$ mg/dL, $p=0,023$). Al comparar portadores del alelo - en comparación con los homocigotos ++, se observaron diferencias en el conjunto de la población en los niveles plasmáticos de HDL ($47,5 \pm 12,3$ vs $51,5 \pm 14,1$ mg/dL, $p=0,050$) y triglicéridos en el grupo de las mujeres ($161,6 \pm 88,9$ vs $130,7 \pm 63,4$ mg/dL, $p=0,030$).

Debido a la baja prevalencia encontrada en el polimorfismo LPL Ser447Stop de la forma alélica 447Stop, para el análisis estadístico de este polimorfismo se agrupó la población en homocigotos Ser447Ser y en portadores del alelo 447Stop (tabla 4.139).

Tabla 4.139. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo LPL Ser447Stop en la población hospitalaria

Genotipo		Ser447Ser	Portador 447Stop	p*
Parámetro		media (DT)	media (DT)	
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	182,5 (36,0)	192,2 (25,2)	0,465
	Mujeres	206,8 (40,6)	208,4 (48,7)	0,844
	Total	202,7 (40,7)	205,4 (45,5)	0,700
c-HDL (mg/dL)	Hombres	42,1 (10,3)	52,5 (12,9)	0,027
	Mujeres	50,4 (13,5)	52,2 (14,0)	0,501
	Total	48,9 (13,4)	52,2 (13,7)	0,149
c-LDL (mg/dL)	Hombres	109,5 (33,2)	116,6 (17,4)	0,567
	Mujeres	127,7 (33,0)	132,5 (40,8)	0,431
	Total	124,0 (33,7)	129,7 (38,2)	0,335
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	155,0 (83,5)	129,7 (52,1)	0,465
	Mujeres	150,8 (80,0)	126,8 (65,0)	0,125
	Total	151,5 (80,3)	127,4 (62,3)	0,089
Glucemia (mg/dL)	Hombres	111,3 (33,9)	137,7 (71,0)	0,156
	Mujeres	114,9 (36,0)	117,2 (53,0)	0,762
	Total	114,3 (35,6)	120,9 (56,5)	0,339
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	6,8 (1,8)	7,4 (1,9)	0,384
	Mujeres	5,6 (1,4)	6,0 (2,0)	0,231
	Total	5,8 (1,6)	6,3 (2,0)	0,122

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

Tabla 4.140. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo UCP 1 -3826A/G en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/G	G/G	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	186,8 (32,1)	178,9 (37,4)	227,0 (-)	0,403	0,249
	Mujeres	206,4 (45,8)	208,7 (37,6)	203,4 (30,4)	0,910	0,821
	Total	202,5 (44,0)	204,5 (38,6)	205,2 (29,9)	0,938	0,819
c-HDL (mg/dL)	Hombres	46,0 (11,1)	36,1 (8,2)	68,0 (-)	0,015	0,052
	Mujeres	51,9 (13,2)	49,1 (12,5)	56,2 (17,5)	0,249	0,340
	Total	50,7 (13,0)	47,4 (12,8)	57,3 (17,0)	0,062	0,115
c-LDL (mg/dL)	Hombres	111,4 (28,1)	109,7 (40,6)	132,0 (-)	0,798	0,524
	Mujeres	128,2 (36,9)	130,7 (32,6)	117,0 (29,4)	0,534	0,340
	Total	124,6 (35,8)	128,0 (34,0)	118,3 (28,3)	0,669	0,573
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	146,5 (79,4)	166,5 (70,9)	133,0 (-)	0,639	0,974
	Mujeres	142,9 (86,3)	148,6 (63,3)	141,5 (70,9)	0,599	0,886
	Total	143,6 (84,7)	151,1 (64,1)	140,9 (67,9)	0,466	0,921
Glucemia (mg/dL)	Hombres	122,5 (49,4)	110,9 (47,7)	118,0 (-)	0,846	0,929
	Mujeres	118,5 (44,0)	112,5 (34,4)	94,3 (7,7)	0,123	0,047
	Total	119,3 (44,9)	112,3 (36,0)	96,1 (9,9)	0,119	0,053
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	7,2 (1,6)	6,6 (2,6)	7,0 (-)	0,751	0,935
	Mujeres	5,6 (1,5)	5,7 (1,4)	6,0 (0,8)	0,585	0,326
	Total	5,9 (1,6)	5,8 (1,7)	6,1 (0,8)	0,871	0,903

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la UCP 1 al comparar en portadores del alelo A frente a los homocigotos del alelo G se observaron diferencias en los niveles plasmáticos de HDL en el grupo de los hombres ($43,7 \pm 11,3$ vs $68,0$ mg/dL, $p=0,043$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo G en comparación con los homocigotos del alelo A.

Tabla 4.141. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo UCP 2 -866G/A en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	170,8 (30,9)	186,9 (35,9)	191,9 (32,7)	0,456	0,217
	Mujeres	208,0 (48,8)	209,3 (44,5)	203,1 (36,6)	0,701	0,615
	Total	201,6 (48,0)	205,9 (43,8)	201,0 (35,9)	0,737	0,947
c-HDL (mg/dL)	Hombres	43,7 (15,0)	45,4 (10,9)	45,1 (12,2)	0,959	0,817
	Mujeres	53,0 (15,4)	49,9 (14,0)	50,7 (12,2)	0,618	0,493
	Total	51,2 (15,5)	49,2 (13,6)	49,7 (12,3)	0,782	0,600
c-LDL (mg/dL)	Hombres	102,0 (22,5)	112,9 (38,6)	115,5 (25,4)	0,673	0,385
	Mujeres	136,3 (38,1)	129,5 (37,6)	123,8 (30,0)	0,324	0,142
	Total	129,6 (37,9)	126,9 (38,0)	122,2 (29,2)	0,555	0,326
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	127,3 (39,3)	148,2 (70,0)	156,3 (98,3)	0,903	0,750
	Mujeres	119,6 (47,8)	149,4 (81,7)	149,1 (80,2)	0,295	0,168
	Total	120,9 (46,0)	149,2 (79,7)	150,4 (83,1)	0,273	0,160
Glucemia (mg/dL)	Hombres	118,5 (73,8)	116,4 (36,9)	121,2 (47,9)	0,969	0,912
	Mujeres	110,8 (29,8)	112,5 (35,2)	120,5 (50,1)	0,434	0,294
	Total	112,1 (39,2)	113,1 (35,3)	120,6 (49,4)	0,449	0,324
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,7 (1,5)	7,2 (2,3)	7,2 (1,3)	0,233	0,116
	Mujeres	5,3 (1,3)	5,9 (1,7)	5,6 (1,5)	0,285	0,414
	Total	5,4 (1,3)	6,1 (1,9)	5,9 (1,6)	0,129	0,117

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la UCP 2 se observaron diferencias estadísticamente significativas en el total de la muestra al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo G en comparación con los homocigotos del alelo A en los niveles de ácido úrico ($6,0 \pm 1,7$ vs $5,4 \pm 1,3$ mg/dL; $p=0,049$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo A frente a los homocigotos del alelo G.

Debido a la baja prevalencia encontrada en el polimorfismo del RB3 de la forma alélica 64Arg, para el análisis estadístico de este polimorfismo se agrupó la población en homocigotos Trp64Trp y en portadores del alelo 64Arg (tabla 4.142).

Tabla 4.142. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo RB3 Trp64Arg en la población hospitalaria

Parámetro \ Genotipo	Genotipo	Trp64Trp media (DT)	Portador 64Arg media (DT)	p*
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	185,8 (34,2)	175,5 (7,8)	0,678
	Mujeres	206,0 (43,7)	208,4 (38,2)	0,786
	Total	202,2 (42,7)	206,2 (37,8)	0,630
c-HDL (mg/dL)	Hombres	44,8 (11,9)	40,0 (-)	0,692
	Mujeres	51,0 (13,5)	49,2 (13,8)	0,542
	Total	49,7 (13,4)	48,9 (13,6)	0,753
c-LDL (mg/dL)	Hombres	111,0 (30,4)	119,0 (-)	0,798
	Mujeres	127,6 (36,5)	130,7 (28,4)	0,688
	Total	124,3 (35,9)	130,3 (28,0)	0,411
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	149,8 (78,4)	121,5 (19,1)	0,764
	Mujeres	144,3 (78,2)	139,9 (69,2)	0,714
	Total	145,3 (78,0)	138,7 (67,0)	0,623
Glucemia (mg/dL)	Hombres	120,2 (48,2)	92,5 (14,8)	0,431
	Mujeres	115,9 (42,6)	110,6 (27,7)	0,524
	Total	116,7 (43,6)	109,5 (27,3)	0,373
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	6,8 (1,7)	9,2 (3,3)	0,082
	Mujeres	5,6 (1,6)	6,1 (1,5)	0,153
	Total	5,8 (1,7)	6,3 (1,7)	0,190

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

4.3.24.2 Asociación de las variantes genéticas involucradas en la regulación de la ingesta de nutrientes con parámetros bioquímicos

Tabla 4.143. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo Lep -2548G/A en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	201,9 (52,7)	177,6 (25,4)	187,6 (25,9)	0,262	0,409
	Mujeres	214,5 (40,6)	205,3 (44,7)	199,7 (38,5)	0,329	0,138
	Total	212,2 (42,5)	200,4 (43,2)	197,8 (36,9)	0,223	0,105
c-HDL (mg/dL)	Hombres	40,9 (9,2)	46,6 (12,3)	43,6 (13,1)	0,539	0,672
	Mujeres	54,0 (14,8)	49,4 (13,3)	49,7 (12,7)	0,254	0,178
	Total	51,6 (14,8)	48,9 (13,1)	48,8 (12,8)	0,528	0,332
c-LDL (mg/dL)	Hombres	123,0 (42,2)	104,4 (24,8)	117,0 (28,0)	0,333	0,709
	Mujeres	129,9 (38,0)	129,0 (35,9)	122,9 (31,0)	0,613	0,402
	Total	128,7 (38,3)	124,2 (35,3)	122,0 (30,4)	0,673	0,381
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	189,7 (94,2)	132,8 (57,7)	146,0 (92,6)	0,273	0,188
	Mujeres	150,5 (81,2)	135,0 (71,7)	155,7 (83,3)	0,332	0,821
	Total	157,5 (83,7)	134,6 (69,2)	154,2 (83,9)	0,219	0,751
Glucemia (mg/dL)	Hombres	124,7 (57,6)	114,7 (37,9)	121,5 (61,5)	0,881	0,899
	Mujeres	115,3 (48,6)	114,8 (37,2)	115,5 (41,8)	0,995	0,978
	Total	117,0 (49,6)	114,8 (37,1)	116,5 (44,7)	0,951	0,956
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	7,2 (1,1)	6,6 (2,0)	7,6 (1,8)	0,482	0,719
	Mujeres	6,0 (1,4)	5,5 (1,6)	5,8 (1,5)	0,442	0,690
	Total	6,2 (1,4)	5,8 (1,8)	6,1 (1,7)	0,359	0,836

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la Lep al agrupar en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del alelo G no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo G frente a los homocigotos del alelo A.

Tabla 4.144. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo Rlep Q223R en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	Q/Q	Q/R	R/R	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	178,6 (30,9)	192,4 (36,7)	177,0 (14,1)	0,497	0,950
	Mujeres	197,9 (33,8)	214,4 (50,4)	216,3 (38,5)	0,044	0,126
	Total	194,7 (34,0)	210,3 (48,7)	211,7 (38,5)	0,032	0,124
c-HDL (mg/dL)	Hombres	47,1 (11,9)	43,8 (11,5)	33,0 (7,1)	0,264	0,116
	Mujeres	49,1 (12,8)	53,0 (14,3)	49,7 (14,0)	0,260	0,881
	Total	48,8 (12,6)	51,2 (14,2)	47,6 (14,4)	0,421	0,758
c-LDL (mg/dL)	Hombres	106,0 (28,8)	116,9 (31,0)	108,0 (43,8)	0,615	0,931
	Mujeres	121,3 (27,3)	134,9 (41,1)	132,5 (37,5)	0,080	0,276
	Total	118,6 (28,0)	131,4 (39,8)	129,5 (37,6)	0,057	0,249
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	126,9 (66,3)	163,7 (81,3)	181,5 (112,4)	0,242	0,308
	Mujeres	141,0 (80,0)	144,4 (69,6)	161,3 (94,6)	0,644	0,370
	Total	138,7 (77,7)	148,0 (71,8)	163,7 (93,1)	0,350	0,227
Glucemia (mg/dL)	Hombres	116,4 (40,7)	122,8 (55,8)	100,0 (18,4)	0,802	0,656
	Mujeres	118,3 (42,8)	114,5 (41,5)	103,9 (20,0)	0,448	0,212
	Total	118,0 (42,3)	116,1 (44,3)	103,4 (19,3)	0,420	0,189
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	6,9 (1,9)	7,2 (1,9)	6,4 (0,4)	0,820	0,747
	Mujeres	5,7 (1,5)	5,6 (1,6)	6,0 (1,8)	0,703	0,607
	Total	5,9 (1,6)	5,9 (1,8)	6,0 (1,7)	0,966	0,836

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el Rlep se observaron diferencias estadísticamente significativas en el conjunto de la población al realizar este análisis agrupando en portadores del alelo R en comparación con los homocigotos del alelo Q en los niveles de colesterol total ($210,5 \pm 47,0$ vs $194,7 \pm 34,0$ mg/dL; $p=0,009$) y LDL ($131,1 \pm 39,3$ vs $118,6 \pm 28,0$ mg/dL; $p=0,017$); y en el grupo de las mujeres en los niveles de colesterol total ($214,8 \pm 48,3$ vs $197,9 \pm 33,8$ mg/dL; $p=0,013$) y LDL ($134,4 \pm 40,3$ vs $121,3 \pm 27,3$ mg/dL; $p=0,025$). Al comparar en portadores del alelo Q frente a los homocigotos del alelo R no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

4.3.24.3 Asociación de las variantes de genes implicados en la adipogénesis con parámetros bioquímicos

Tabla 4.145. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 6209T/C en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	T/T	T/C	C/C	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	178,4 (25,8)	191,2 (41,1)	189,3 (40,4)	0,722	0,561
	Mujeres	198,5 (41,2)	210,6 (37,2)	213,3 (40,5)	0,221	0,192
	Total	195,6 (39,8)	206,9 (39,4)	206,0 (41,1)	0,257	0,282
c-HDL (mg/dL)	Hombres	50,9 (11,9)	43,9 (13,5)	42,9 (10,3)	0,345	0,205
	Mujeres	50,0 (16,0)	55,0 (13,8)	50,4 (11,6)	0,255	0,931
	Total	50,2 (15,3)	52,8 (14,4)	47,9 (11,5)	0,380	0,539
c-LDL (mg/dL)	Hombres	101,8 (23,0)	124,0 (36,5)	103,9 (31,5)	0,239	0,896
	Mujeres	121,9 (31,1)	127,3 (29,7)	129,5 (36,9)	0,611	0,423
	Total	118,6 (30,6)	126,6 (30,8)	121,0 (36,6)	0,404	0,768
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	129,1 (76,4)	116,6 (34,4)	212,1 (104,7)	0,048	0,035
	Mujeres	147,4 (79,9)	140,3 (86,6)	159,4 (64,3)	0,418	0,346
	Total	144,7 (79,0)	135,7 (79,6)	175,4 (80,1)	0,068	0,062
Glucemia (mg/dL)	Hombres	118,4 (44,0)	118,9 (57,8)	131,9 (54,3)	0,851	0,618
	Mujeres	109,7 (32,1)	119,5 (51,5)	107,6 (32,7)	0,413	0,857
	Total	111,0 (33,7)	119,4 (52,2)	115,0 (40,8)	0,564	0,703
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	7,0 (2,0)	7,1 (0,9)	7,3 (1,8)	0,939	0,727
	Mujeres	5,7 (1,8)	6,0 (1,5)	5,5 (1,3)	0,614	0,625
	Total	5,9 (1,9)	6,2 (1,5)	6,1 (1,7)	0,759	0,725

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 6209T>C se observaron diferencias estadísticamente significativas al agrupar en portadores del alelo T en comparación con los homocigotos CC en los niveles de triglicéridos en el total de la muestra (140,4±79,1 vs 175,4±80,1 mg/dL; p=0,025) y en el grupo de los hombres (122,2±55,9 vs 212,1±104,7 mg/dL; p=0,013). No se observaron

diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo C frente a los homocigotos del alelo T.

Tabla 4.146. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 11482G/A en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	183,3 (37,0)	192,9 (38,4)	181,0 (9,9)	0,803	0,934
	Mujeres	205,2 (41,5)	198,1 (37,7)	211,1 (42,0)	0,636	0,713
	Total	201,3 (41,4)	196,9 (37,5)	204,4 (38,9)	0,809	0,821
c-HDL (mg/dL)	Hombres	47,8 (10,7)	43,2 (14,6)	30,5 (2,1)	0,147	0,062
	Mujeres	53,3 (16,1)	49,5 (10,0)	55,5 (13,2)	0,448	0,726
	Total	52,2 (15,3)	48,0 (11,4)	49,3 (16,1)	0,313	0,576
c-LDL (mg/dL)	Hombres	107,0 (29,0)	120,9 (37,7)	94,0 (18,4)	0,437	0,589
	Mujeres	125,4 (33,9)	120,5 (24,2)	128,2 (46,5)	0,762	0,838
	Total	121,7 (33,6)	120,6 (27,5)	119,6 (42,9)	0,974	0,862
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	142,3 (86,2)	144,0 (52,8)	280,5 (53,0)	0,079	0,026
	Mujeres	139,3 (76,9)	157,9 (96,9)	128,1 (38,6)	0,685	0,968
	Total	139,8 (78,2)	154,7 (88,3)	162,0 (77,3)	0,396	0,290
Glucemia (mg/dL)	Hombres	118,8 (38,2)	116,6 (57,6)	184,0 (97,6)	0,202	0,086
	Mujeres	112,1 (36,1)	118,3 (51,8)	106,9 (41,6)	0,708	0,747
	Total	113,3 (36,4)	117,9 (52,3)	124,0 (60,4)	0,698	0,476
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	6,7 (2,0)	7,1 (1,0)	7,3 (0,6)	0,797	0,652
	Mujeres	6,0 (1,7)	5,6 (1,4)	5,4 (1,1)	0,492	0,370
	Total	6,1 (1,8)	6,0 (1,4)	5,8 (1,2)	0,853	0,623

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 11482G>A al agrupar en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos GG no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Al comparar en portadores del alelo G frente a los homocigotos AA se observaron diferencias en los niveles de triglicéridos en el grupo de los hombres (142,9±75,2 vs 280,5±53,0 mg/dL; p=0,027).

Tabla 4.147. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 13041A/G en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/G	G/G	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	170,4 (26,8)	190,6 (22,1)	202,9 (49,8)	0,111	0,043
	Mujeres	206,1 (40,2)	201,9 (44,0)	209,9 (51,1)	0,767	0,741
	Total	199,9 (40,4)	199,9 (41,0)	207,9 (49,9)	0,671	0,412
c-HDL (mg/dL)	Hombres	46,0 (10,8)	44,0 (11,3)	45,5 (15,6)	0,927	0,931
	Mujeres	55,6 (15,4)	48,1 (13,7)	52,1 (11,6)	0,039	0,383
	Total	53,8 (15,1)	47,4 (13,3)	50,0 (13,0)	0,050	0,262
c-LDL (mg/dL)	Hombres	97,2 (21,8)	118,9 (26,8)	120,4 (41,0)	0,157	0,104
	Mujeres	125,2 (32,3)	124,3 (35,5)	131,6 (41,1)	0,750	0,518
	Total	119,8 (32,3)	123,3 (33,9)	128,0 (40,6)	0,600	0,320
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	136,1 (85,2)	138,1 (58,6)	184,4 (94,8)	0,278	0,118
	Mujeres	143,0 (80,1)	146,8 (74,0)	142,4 (101,4)	0,845	0,734
	Total	141,8 (80,3)	145,3 (71,2)	154,4 (99,7)	0,834	0,603
Glucemia (mg/dL)	Hombres	124,8 (44,8)	115,5 (48,6)	123,4 (59,3)	0,898	0,951
	Mujeres	109,4 (41,3)	116,7 (39,2)	122,9 (51,8)	0,421	0,218
	Total	112,0 (42,0)	116,5 (40,5)	123,0 (52,9)	0,526	0,262
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	6,9 (2,2)	6,4 (1,2)	7,7 (1,2)	0,256	0,326
	Mujeres	5,7 (1,8)	6,2 (1,6)	5,6 (1,0)	0,255	0,754
	Total	5,9 (1,9)	6,2 (1,6)	6,2 (1,4)	0,632	0,500

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 13041A>G no se observaron diferencias estadísticamente significativas al agrupar en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del alelo G. Al comparar en portadores del alelo G frente a los homocigotos del alelo A se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HDL en el total de la muestra (48,1±13,2 vs 53,8±15,1 mg/dL; p=0,020) y en el grupo de las mujeres (49,2±13,2 vs 55,6±15,4 mg/dL; p=0,019).

Tabla 4.148. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 14995A/T en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/T	T/T	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	161,5 (13,9)	189,0 (31,5)	181,6 (33,4)	0,194	0,255
	Mujeres	200,0 (39,8)	216,9 (48,8)	180,8 (29,0)	0,022	0,173
	Total	194,5 (39,5)	211,8 (47,1)	181,0 (29,2)	0,015	0,257
c-HDL (mg/dL)	Hombres	42,3 (8,8)	43,1 (13,7)	47,6 (15,7)	0,772	0,513
	Mujeres	53,7 (18,1)	52,3 (13,3)	45,6 (8,7)	0,297	0,123
	Total	52,0 (17,5)	50,5 (13,8)	46,2 (10,8)	0,426	0,193
c-LDL (mg/dL)	Hombres	88,2 (21,4)	116,5 (33,1)	108,8 (27,3)	0,193	0,255
	Mujeres	119,9 (30,4)	133,4 (38,2)	103,5 (30,2)	0,028	0,172
	Total	115,1 (31,2)	130,0 (37,6)	105,1 (28,5)	0,019	0,324
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	155,3 (91,0)	147,3 (81,7)	126,0 (36,4)	0,928	0,703
	Mujeres	139,5 (78,5)	165,8 (95,7)	128,7 (59,2)	0,310	0,878
	Total	141,7 (79,3)	162,4 (92,8)	127,9 (52,8)	0,361	0,812
Glucemia (mg/dL)	Hombres	143,2 (52,7)	100,6 (12,7)	135,0 (75,7)	0,178	0,773
	Mujeres	102,1 (24,9)	122,3 (53,5)	111,8 (48,4)	0,119	0,497
	Total	107,9 (32,7)	118,4 (49,3)	118,2 (55,8)	0,479	0,415
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	6,0 (2,9)	7,1 (1,1)	7,2 (1,6)	0,444	0,292
	Mujeres	6,1 (1,9)	5,9 (1,4)	6,1 (1,6)	0,812	0,940
	Total	6,0 (2,0)	6,1 (1,5)	6,4 (1,6)	0,745	0,467

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PLIN 14995A>T agrupando en portadores del alelo T en comparación con los homocigotos AA no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Al comparar en portadores del alelo A frente a los homocigotos del alelo T se observaron diferencias estadísticamente significativas en el total de la muestra en los niveles de colesterol total ($204,3 \pm 44,6$ vs $181,0 \pm 29,2$ mg/dL; $p=0,035$), y en el grupo de las mujeres en los niveles de colesterol total ($209,4 \pm 45,5$ vs $180,8 \pm 29,0$ mg/dL; $p=0,031$) y LDL ($127,2 \pm 35,3$ vs $103,5 \pm 30,2$ mg/dL; $p=0,037$).

Tabla 4.149. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PPARGC1 γ +1564G/A en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	G/G	G/A	A/A	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	181,5 (30,9)	187,2 (26,1)	192,7 (50,1)	0,773	0,486
	Mujeres	205,5 (40,3)	205,7 (38,8)	213,3 (55,9)	0,698	0,447
	Total	200,1 (39,5)	203,5 (37,9)	208,9 (54,6)	0,617	0,327
c-HDL (mg/dL)	Hombres	40,3 (11,0)	52,5 (10,9)	42,0 (9,6)	0,025	0,746
	Mujeres	53,0 (15,7)	49,8 (12,6)	49,6 (12,5)	0,422	0,337
	Total	50,0 (15,6)	50,1 (12,4)	48,0 (12,2)	0,761	0,530
c-LDL (mg/dL)	Hombres	111,5 (31,7)	111,3 (23,6)	113,8 (41,9)	0,985	0,880
	Mujeres	128,3 (33,1)	126,9 (33,1)	134,2 (44,7)	0,684	0,517
	Total	124,3 (33,3)	124,9 (32,4)	130,0 (44,2)	0,753	0,477
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	148,4 (67,6)	117,4 (53,9)	193,4 (110,1)	0,140	0,333
	Mujeres	135,6 (73,8)	143,6 (70,6)	162,4 (100,9)	0,473	0,260
	Total	138,5 (72,1)	140,5 (69,1)	168,9 (101,9)	0,357	0,158
Glucemia (mg/dL)	Hombres	118,3 (47,3)	128,8 (60,9)	103,9 (20,5)	0,575	0,527
	Mujeres	112,6 (37,2)	115,8 (42,0)	119,5 (44,4)	0,776	0,485
	Total	113,8 (39,3)	117,3 (44,4)	116,2 (40,8)	0,876	0,793
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	6,8 (1,8)	6,5 (1,1)	8,4 (2,7)	0,100	0,070
	Mujeres	5,6 (1,4)	5,8 (1,8)	5,5 (1,2)	0,610	0,788
	Total	5,9 (1,5)	5,9 (1,7)	6,1 (1,9)	0,847	0,577

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PPARGC1 γ +1564G/A se observaron diferencias estadísticamente significativas al agrupar en portadores del alelo G en comparación con los homocigotos del alelo A en el grupo de los hombres en los niveles de ácido úrico (6,6 \pm 1,5 vs 8,4 \pm 2,7 mg/dL; p=0,034). Al comparar en portadores del alelo A frente a los homocigotos GG se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de los hombres en los niveles de HDL (48,8 \pm 11,4 vs 40,3 \pm 11,0 mg/dL; p=0,045).

Tabla 4.150. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PPARGC1 γ +2962A/G en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	A/A	A/G	G/G	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	173,7 (26,5)	191,9 (46,6)	165,3 (24,6)	0,439	0,753
	Mujeres	206,6 (51,6)	207,0 (36,8)	195,5 (40,3)	0,703	0,454
	Total	203,7 (50,5)	204,8 (38,1)	185,4 (38,0)	0,236	0,146
c-HDL (mg/dL)	Hombres	33,7 (5,0)	44,6 (12,3)	35,7 (11,1)	0,253	0,801
	Mujeres	49,6 (16,7)	48,3 (13,6)	49,1 (12,8)	0,940	0,930
	Total	48,0 (16,6)	47,8 (13,4)	44,4 (13,6)	0,669	0,414
c-LDL (mg/dL)	Hombres	104,0 (31,6)	121,7 (40,7)	94,2 (32,8)	0,415	0,709
	Mujeres	128,9 (45,5)	126,1 (28,8)	125,3 (22,6)	0,935	0,772
	Total	126,4 (44,5)	125,5 (30,3)	114,3 (29,8)	0,476	0,262
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	180,7 (121,5)	127,3 (40,8)	177,2 (91,4)	0,559	0,959
	Mujeres	140,3 (75,9)	158,9 (76,8)	136,0 (65,4)	0,328	0,998
	Total	143,9 (79,1)	154,5 (73,4)	149,7 (75,0)	0,572	0,645
Glucemia (mg/dL)	Hombres	103,0 (16,6)	116,3 (49,4)	128,0 (62,8)	0,789	0,507
	Mujeres	112,3 (40,1)	117,8 (34,7)	107,5 (40,1)	0,651	0,708
	Total	111,5 (38,6)	117,6 (36,5)	114,3 (48,0)	0,781	0,803
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	6,8 (0,9)	6,1 (1,9)	8,0 (1,8)	0,177	0,337
	Mujeres	5,8 (1,8)	5,7 (1,4)	6,4 (1,6)	0,484	0,314
	Total	5,9 (1,7)	5,8 (1,4)	7,0 (1,8)	0,035	0,030

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el PPARGC1 γ +2962A/G al agrupar en portadores del alelo A en comparación con los homocigotos del alelo G, en el total de la población se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ácido úrico ($5,8 \pm 1,6$ mg/dL en los portadores A vs $7,0 \pm 1,8$ mg/dL en los GG; $p=0,010$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar en portadores del alelo G frente a los homocigotos AA.

Debido a la baja prevalencia encontrada de la forma alélica 12Ala, para el análisis estadístico de este polimorfismo se agrupó la población en homocigotos Pro12Pro y en portadores del alelo 12Ala (tabla 4.151).

Tabla 4.151. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PPARG Pro12Ala en la población hospitalaria

Parámetro \ Genotipo		Pro12Pro media (DT)	Portador 12Ala media (DT)	p*
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	184,7 (34,9)	197,0 (27,6)	0,562
	Mujeres	205,4 (41,0)	224,3 (59,1)	0,129
	Total	202,1 (40,7)	219,2 (54,9)	0,121
c-HDL (mg/dL)	Hombres	45,7 (12,3)	39,7 (8,0)	0,415
	Mujeres	50,9 (13,8)	51,8 (10,7)	0,836
	Total	50,0 (13,7)	49,3 (11,2)	0,850
c-LDL (mg/dL)	Hombres	109,5 (30,6)	127,7 (31,6)	0,339
	Mujeres	126,6 (34,0)	147,2 (45,5)	0,054
	Total	123,7 (34,0)	143,3 (42,8)	0,039
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	149,4 (79,0)	147,3 (85,3)	0,971
	Mujeres	144,6 (77,4)	141,9 (77,3)	0,795
	Total	145,4 (77,4)	142,9 (75,8)	0,821
Glucemia (mg/dL)	Hombres	116,2 (43,7)	153,0 (86,9)	0,216
	Mujeres	114,0 (38,1)	126,2 (63,6)	0,301
	Total	114,4 (39,0)	131,3 (66,0)	0,124
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	7,1 (1,9)	7,2 (0,4)	0,928
	Mujeres	5,7 (1,6)	5,5 (1,2)	0,745
	Total	5,9 (1,7)	5,9 (1,3)	0,933

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.

4.3.24.4 Asociación de las variantes de genes implicados en trastornos relacionados con la obesidad con parámetros bioquímicos

Tabla 4.152. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo ApoE en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	E2	E3	E4	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	189,0 (-)	184,2 (30,5)	192,7 (49,3)	0,860	0,922
	Mujeres	184,3 (33,5)	209,1 (40,6)	210,5 (50,9)	0,104	0,066
	Total	184,6 (32,3)	204,7 (40,0)	206,8 (50,2)	0,181	0,092
c-HDL (mg/dL)	Hombres	59,0 (-)	45,2 (10,9)	41,7 (15,6)	0,405	0,187
	Mujeres	41,5 (11,0)	51,2 (13,7)	52,4 (13,4)	0,063	0,031
	Total	42,9 (11,7)	50,1 (13,4)	50,0 (14,4)	0,207	0,130
c-LDL (mg/dL)	Hombres	104,0 (-)	112,3 (29,6)	111,7 (38,2)	0,967	0,822
	Mujeres	109,8 (33,3)	129,0 (34,5)	134,1 (36,7)	0,157	0,062
	Total	109,3 (31,8)	126,0 (34,2)	129,1 (37,5)	0,232	0,100
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	131,0 (-)	136,5 (67,0)	196,5 (109,9)	0,146	0,426
	Mujeres	135,9 (54,8)	147,6 (80,9)	137,8 (71,7)	0,803	0,958
	Total	135,5 (52,9)	145,7 (78,5)	150,0 (82,3)	0,873	0,605
Glucemia (mg/dL)	Hombres	72,0 (-)	124,2 (52,2)	104,0 (18,4)	0,412	0,543
	Mujeres	107,4 (29,4)	117,2 (42,3)	113,9 (42,2)	0,682	0,643
	Total	105,1 (29,8)	118,4 (44,0)	111,9 (38,6)	0,419	0,610
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	5,7 (-)	6,9 (2,0)	7,5 (1,4)	0,610	0,377
	Mujeres	5,9 (1,3)	5,6 (1,5)	6,2 (1,8)	0,234	0,620
	Total	5,9 (1,3)	5,8 (1,7)	6,5 (1,8)	0,196	0,300

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Al comparar los E2 y el resto de la muestra, se observaron en el grupo de las mujeres diferencias estadísticamente significativas de colesterol total ($184,3 \pm 33,5$ vs $209,3 \pm 42,2$ mg/dL; $p=0,033$) y HDL ($41,5 \pm 11,0$ vs $51,4 \pm 13,7$ mg/dL; $p=0,020$). Al realizar el análisis entre los E3 con el resto de la población no se encontraron diferencias estadísticamente

significativas. Al comparar los E4 con el resto de la muestra se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de los hombres en los niveles de triglicéridos ($196,5 \pm 109,9$ vs $136,3 \pm 65,7$ mg/dL; $p=0,048$)

Tabla 4.153. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo CETP TaqIB en la población hospitalaria

Genotipo		1/1	1/2	2/2	p*	p**
Parámetro		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	184,1 (36,2)	191,3 (31,5)	167,7 (12,5)	0,524	0,435
	Mujeres	202,0 (40,7)	207,3 (43,6)	210,7 (43,5)	0,627	0,369
	Total	197,9 (40,2)	204,7 (42,2)	206,7 (43,4)	0,480	0,322
c-HDL (mg/dL)	Hombres	44,0 (11,5)	41,9 (11,9)	57,0 (6,6)	0,129	0,079
	Mujeres	49,2 (10,6)	50,2 (14,1)	54,4 (16,8)	0,263	0,111
	Total	48,0 (11,0)	48,8 (14,0)	54,7 (16,0)	0,066	0,024
c-LDL (mg/dL)	Hombres	110,2 (26,0)	118,5 (35,0)	90,7 (10,4)	0,332	0,303
	Mujeres	126,0 (29,1)	127,5 (36,5)	132,3 (42,1)	0,757	0,461
	Total	122,3 (29,0)	126,0 (36,2)	128,0 (41,9)	0,710	0,462
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	152,5 (82,2)	154,8 (73,3)	100,0 (21,7)	0,465	0,273
	Mujeres	137,7 (76,2)	154,2 (83,6)	127,7 (54,2)	0,278	0,731
	Total	141,1 (77,3)	154,3 (81,7)	125,1 (52,5)	0,192	0,438
Glucemia (mg/dL)	Hombres	126,9 (52,6)	110,4 (43,4)	110,7 (13,1)	0,601	0,587
	Mujeres	117,3 (41,1)	116,0 (43,2)	107,9 (31,5)	0,572	0,309
	Total	119,5 (43,8)	115,1 (43,0)	108,2 (30,1)	0,429	0,198
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	7,5 (1,6)	6,5 (1,8)	6,9 (2,9)	0,296	0,599
	Mujeres	5,4 (1,3)	5,9 (1,8)	5,5 (1,3)	0,181	0,820
	Total	5,9 (1,6)	6,0 (1,8)	5,7 (1,5)	0,599	0,480

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Al realizar el análisis agrupando en portadores del alelo 2 en comparación con los homocigotos del alelo 1 no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Mientras que al comparar los portadores del alelo 1 con los homocigotos 22 se observaron diferencias en los niveles de HDL en el conjunto de la población ($48,4 \pm 12,7$ vs $54,7 \pm 16,0$ mg/dL; $p=0,021$) y en el grupo de los hombres ($43,0 \pm 11,5$ vs $57,0 \pm 6,6$ mg/dL; $p=0,048$).

Tabla 4.154. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo LH -514C/T en la población hospitalaria

Parámetro	Genotipo	C/C	C/T	T/T	p*	p**
		media (DT)	media (DT)	media (DT)		
Colesterol total (mg/dL)	Hombres	189,0 (26,1)	179,2 (47,1)	-	0,455	-
	Mujeres	201,5 (40,5)	213,9 (37,4)	265,0 (109,1)	0,012	0,009
	Total	199,2 (38,5)	208,3 (40,8)	265,0 (109,1)	0,012	0,006
c-HDL (mg/dL)	Hombres	46,9 (11,0)	40,9 (13,2)	-	0,195	-
	Mujeres	48,3 (14,0)	55,6 (11,9)	56,0 (4,2)	0,011	0,421
	Total	48,0 (13,5)	52,9 (13,3)	56,0 (4,2)	0,070	0,406
c-LDL (mg/dL)	Hombres	116,2 (27,5)	102,7 (35,2)	-	0,251	-
	Mujeres	123,9 (32,7)	134,6 (33,1)	194,5 (109,6)	0,006	0,004
	Total	122,5 (31,9)	128,8 (35,4)	194,5 (109,6)	0,009	0,003
Triglicéridos (mg/dL)	Hombres	133,8 (66,7)	177,9 (93,7)	-	0,135	-
	Mujeres	146,5 (76,8)	139,6 (76,0)	198,3 (128,6)	0,530	0,425
	Total	144,2 (75,0)	145,8 (79,6)	198,3 (128,6)	0,686	0,394
Glucemia (mg/dL)	Hombres	120,9 (47,3)	114,1 (51,5)	-	0,718	-
	Mujeres	115,7 (39,8)	115,3 (42,6)	134,7 (63,3)	0,727	0,434
	Total	116,7 (41,1)	115,1 (43,7)	134,7 (63,3)	0,732	0,467
Ácido úrico (mg/dL)	Hombres	6,7 (1,9)	7,7 (1,7)	-	0,208	-
	Mujeres	5,9 (1,7)	5,4 (1,4)	5,2 (0,8)	0,147	0,477
	Total	6,0 (1,7)	5,7 (1,7)	5,2 (0,8)	0,421	0,416

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

Al realizar el análisis agrupando en portadores del alelo T en comparación con los homocigotos del alelo C, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HDL en el total de la población ($53,0 \pm 13,1$ vs $48,0 \pm 13,5$ mg/dL; $p=0,022$), y en las mujeres en los niveles de colesterol total (CT) ($216,6 \pm 43,6$ vs $201,5 \pm 40,5$ mg/dL; $p=0,032$), LDL ($137,2 \pm 38,2$ vs $123,9 \pm 32,7$ mg/dL; $p=0,033$), HDL ($55,6 \pm 11,6$ vs $48,3 \pm 14,0$ mg/dL; $p=0,003$) y en el ácido úrico ($5,3 \pm 1,4$ vs $5,9 \pm 1,7$ mg/dL; $p=0,050$). Al comparar en portadores del alelo C con los homocigotos T/T se observaron diferencias en el total de la población en el CT ($202,3 \pm 39,4$ vs $265,0 \pm 109,1$ mg/dL; $p=0,009$) y LDL ($124,5 \pm 33,1$ vs $194,5 \pm 109,6$ mg/dL; $p=0,004$), y en las mujeres en el colesterol total ($205,7 \pm 39,8$ vs $265,0 \pm 109,1$ mg/dL; $p=0,015$) y LDL ($127,4 \pm 33,1$ vs $194,5 \pm 109,6$ mg/dL; $p=0,007$).

4.3.25 Asociación de los genes involucrados en la regulación de nutrientes con la frecuencia del consumo de alimentos y con la composición de nutrientes y energía aportada por la ingesta

En este apartado se analizan los genes involucrados en la regulación de nutrientes que han presentado una variabilidad en nuestra población (Lep y Rlep) con la frecuencia del consumo de alimentos (4.3.20.1) y con la composición de nutrientes y energía aportada por la ingesta y obtenida a través del cuestionario de frecuencia del consumo de alimentos (4.3.20.2).

4.3.25.1 Frecuencia del consumo de alimentos relacionada con los genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes

En las siguientes tablas se observa la frecuencia en el consumo semanal de alimentos en la muestra global de esta población distribuida en las tres formas alélicas de cada polimorfismo. Además se analizó la distribución por sexo, mostrándose los resultados con diferencias estadísticamente significativas. A continuación se compararon agrupando en homocigotos de un alelo y portadores de la otra forma alélica, estudiando también su distribución por sexo, y reflejando los resultados en los que se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Por este orden se muestran los resultados del polimorfismo de la leptina y posteriormente del receptor de la leptina.

Tabla 4.155. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el polimorfismo Lep - 2548G/A en la muestra global de la población hospitalaria

Alimento (veces a la semana)	G/G media (DT)	G/A media (DT)	A/A media (DT)	p*	p**
Leche, yogur	14,2 (8,8)	16,3 (11,2)	13,6 (10,1)	0,272	0,762
Quesos	4,3 (4,5)	4,4 (5,8)	2,9 (4,2)	0,244	0,225
Flan, batidos	0,4 (0,9)	1,0 (2,4)	0,5 (1,0)	0,180	0,755
Lácteos totales	18,6 (9,9)	21,1 (14,5)	16,7 (10,4)	0,136	0,486
Bollería	6,9 (13,0)	9,1 (16,0)	8,1 (16,1)	0,726	0,701
Chocolates	0,8 (4,4)	0,7 (2,1)	1,4 (6,1)	0,614	0,521
Pan, cereales, pastas	11,7 (7,8)	11,1 (7,3)	12,5 (10,8)	0,641	0,639
Huevos	3,0 (3,0)	2,7 (2,1)	2,2 (1,9)	0,289	0,139
Carnes blancas	2,8 (2,3)	2,6 (2,0)	2,3 (1,8)	0,373	0,185
Carnes rojas	3,1 (2,4)	3,4 (2,9)	3,6 (2,7)	0,696	0,398
Fiambres	4,9 (4,3)	6,0 (4,6)	5,1 (4,5)	0,299	0,841
Pescados	2,9 (2,2)	2,4 (1,9)	2,9 (2,2)	0,196	0,995
Conservas	1,5 (1,9)	1,0 (1,3)	1,2 (1,4)	0,305	0,327
Verduras	37,7 (18,6)	30,8 (22,6)	30,1 (16,8)	0,144	0,079
Legumbres	1,7 (1,4)	1,6 (1,4)	1,4 (1,3)	0,655	0,391
Frutas	25,5 (19,5)	19,4 (14,8)	18,3 (11,9)	0,058	0,028
Frutos secos	1,8 (3,4)	1,7 (3,2)	1,0 (1,8)	0,373	0,225
Aceites, grasas	14,6 (8,9)	13,0 (6,8)	13,2 (8,1)	0,533	0,411
Café, té	6,8 (6,5)	6,2 (7,6)	6,4 (8,9)	0,911	0,795

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la Lep para el grupo de los hombres del total de la muestra se observó una tendencia en el número de veces a la semana en el consumo de aceites y grasas: $19,8 \pm 11,9$ en los G/G, $13,3 \pm 9,5$ en los G/A, $10,2 \pm 4,2$ en los A/A ($p^*=0,117$, $p^{**}=0,046$). Al agrupar en portadores del alelo A frente a los GG se observaron diferencias en el total de la muestra en el consumo de frutas $19,0 \pm 13,8$ vs $25,5 \pm 19,5$ ($p=0,018$) y de verduras $30,5 \pm 20,7$ vs $37,7 \pm 18,6$ ($p=0,050$), y en el grupo de los hombres en el consumo de legumbres $1,2 \pm 1,1$ vs $2,2 \pm 1,3$ ($p=0,047$). Al agrupar en portadores del alelo G frente a los AA se observaron diferencias en los hombres en el consumo de huevos $3,4 \pm 1,9$ vs $1,9 \pm 1,1$ ($p=0,035$).

Tabla 4.156. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el polimorfismo Rlep Q223R en la muestra global de la población hospitalaria

Alimento (veces a la semana)	Q/Q media (DT)	Q/R media (DT)	R/R media (DT)	p*	p**
Leche, yogur	15,3 (11,4)	15,2 (9,9)	14,2 (8,9)	0,911	0,667
Quesos	3,5 (4,6)	4,6 (5,8)	2,9 (3,6)	0,254	0,637
Flan, batidos	0,7 (1,9)	0,5 (1,3)	1,5 (3,5)	0,137	0,114
Lácteos totales	19,0 (13,3)	20,0 (12,3)	17,5 (11,2)	0,706	0,634
Bollería	7,1 (14,3)	6,4 (11,0)	21,8 (26,1)	<0,001	<0,001
Chocolates	0,7 (2,0)	0,7 (3,3)	2,7 (9,7)	0,131	0,053
Pan, cereales, pastas	10,7 (8,6)	11,6 (7,2)	15,8 (11,6)	0,058	0,017
Huevos	2,8 (2,3)	2,6 (2,5)	2,4 (1,2)	0,686	0,467
Carnes blancas	2,6 (2,1)	2,7 (2,1)	1,8 (1,2)	0,245	0,128
Carnes rojas	3,5 (3,4)	3,3 (2,2)	3,2 (1,3)	0,838	0,652
Fiambres	5,3 (3,8)	5,9 (5,3)	5,0 (3,7)	0,565	0,821
Pescados	2,6 (1,9)	2,6 (2,0)	2,9 (2,9)	0,868	0,595
Conservas	1,2 (1,4)	1,2 (1,5)	1,1 (1,4)	0,971	0,901
Verduras	32,9 (23,0)	32,2 (17,2)	28,7 (21,6)	0,730	0,428
Legumbres	1,7 (1,4)	1,5 (1,3)	1,5 (1,2)	0,734	0,581
Frutas	20,8 (16,6)	20,4 (14,1)	15,8 (11,1)	0,435	0,205
Frutos secos	1,5 (3,0)	1,5 (3,0)	1,4 (2,1)	0,980	0,897
Aceites, grasas	13,4 (7,9)	13,6 (7,5)	11,5 (7,2)	0,559	0,347
Café, té	6,2 (8,1)	7,0 (7,8)	4,2 (5,5)	0,376	0,311

p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En el Rlep para el grupo de las mujeres del total de la muestra se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de veces a la semana que consumen bollería: $5,8 \pm 11,1$ en los Q/Q, $6,7 \pm 11,4$ en los Q/R, $25,1 \pm 28,4$ en los R/R ($p^* < 0,001$, $p^{**} < 0,001$), chocolates: $0,8 \pm 2,2$ en los Q/Q, $0,2 \pm 0,6$ en los Q/R, $3,4 \pm 10,9$ en los R/R ($p^* = 0,014$, $p^{**} = 0,014$), y con una tendencia al consumo de flanes y batidos: $0,7 \pm 1,9$ en los Q/Q, $0,6 \pm 1,4$ en los Q/R, $1,8 \pm 3,9$ en los R/R ($p^* = 0,093$, $p^{**} = 0,048$). Al agrupar en portadores del alelo Q frente a los RR se observaron diferencias en el total de la muestra en el consumo de bollería $6,8 \pm 12,8$ vs $21,8 \pm 26,1$ ($p < 0,001$), de chocolates $0,7 \pm 2,7$ vs $2,7 \pm 9,7$

($p=0,043$), y de pan, cereales y pastas $11,1\pm 7,9$ vs $15,8\pm 11,6$ ($p=0,022$); en los hombres en el consumo de pan, cereales y pastas $12,2\pm 8,2$ vs $23,9\pm 22,6$ ($p=0,046$); y en las mujeres en el consumo de bollería $6,2\pm 11,2$ vs $25,1\pm 28,4$ ($p<0,001$), de chocolates $0,5\pm 1,7$ vs $3,4\pm 10,9$ ($p=0,005$), y de flanes y batidos $0,6\pm 1,7$ vs $1,8\pm 3,9$ ($p=0,031$).

4.3.25.2 Composición de nutrientes y energía aportada por la ingesta relacionada con los genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes

Tabla 4.157. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria relacionada con el polimorfismo Lep -2548G/A en la muestra global de la población hospitalaria

Variable	G/G media (DT)	G/A media (DT)	A/A media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	266,1 (107,0)	243,5 (109,4)	260,3 (114,2)	0,500	0,809
Proteínas (gr)	99,4 (34,0)	90,1 (36,0)	92,4 (37,7)	0,404	0,365
Lípidos (gr)	91,5 (44,2)	84,1 (34,1)	83,4 (37,6)	0,528	0,320
AG monoinsaturados (gr)	46,5 (27,1)	42,1 (16,6)	43,5 (20,9)	0,551	0,512
AG poliinsaturados (gr)	17,0 (10,1)	15,8 (8,7)	15,8 (9,8)	0,769	0,530
AG saturados (gr)	22,0 (13,1)	23,4 (16,6)	20,0 (11,49)	0,440	0,532
Energía total (Kcal)	2286,0 (821,0)	2090,8 (795,6)	2161,5 (857,6)	0,467	0,484
Energía de carbohidratos	1064,3 (428,0)	974,0 (437,5)	1041,1 (456,8)	0,500	0,809
Energía de proteínas	397,8 (135,9)	360,3 (144,1)	369,4 (150,8)	0,404	0,365
Energía de lípidos	823,8 (397,5)	756,5 (306,7)	750,9 (338,3)	0,528	0,320
Proporción respecto del aporte energético total (%)					
Hidratos de carbono	46,6 (8,6)	46,0 (7,7)	47,8 (7,7)	0,458	0,498
Proteínas	17,8 (3,3)	17,4 (3,3)	17,3 (3,6)	0,800	0,527
Lípidos	35,6 (8,5)	36,6 (7,7)	34,9 (7,0)	0,460	0,675
AG monoinsaturados	18,2 (7,1)	19,0 (6,5)	18,7 (6,5)	0,821	0,756
AG poliinsaturados	6,5 (2,5)	7,0 (3,4)	6,5 (2,7)	0,598	0,937
AG saturados	8,6 (3,9)	9,7 (4,1)	8,2 (2,7)	0,059	0,595

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student. p**: p de tendencia lineal.

En la Lep para el grupo de los hombres del total de la muestra se observó una tendencia en los gramos de ingesta de lípidos 126,4±51,1 gr en los G/G, 100,0±40,4 gr en los G/A, 80,9±28,4 gr en los A/A ($p^*=0,100$, $p^{**}=0,034$), y por lo tanto en el aporte energético de los lípidos: 1137,7±459,8 kcal en los G/G, 900,3±363,6 en los G/A, 728,4±255,7 en los A/A ($p^*=0,100$, $p^{**}=0,034$). Además se mantuvo la tendencia en la proporción respecto al aporte energético de los lípidos 39,0±6,9% en los G/G, 36,5±6,7 en los G/A, 31,6±6,9 en los A/A ($p^*=0,101$, $p^{**}=0,038$), y en el aporte en gramos de ácidos grasos monoinsaturados 72,0±35,9 gr en los G/G, 51,8±21,5 gr en los G/A, 45,2±6,1 gr en los A/A ($p^*=0,074$, $p^{**}=0,032$).

En la Lep al agrupar en portadores del alelo A y homocigotos GG se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de los hombres para el análisis en el aporte en gramos de ácidos grasos monoinsaturados 49,5±17,8 gr en portadores A vs 72,0±35,9 gr en los G/G ($p=0,027$).

En la Lep al agrupar en portadores del alelo G y homocigotos AA se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de los hombres para el análisis en la proporción respecto al aporte energético de los lípidos 37,4±6,7% en portadores G vs 31,6±6,9% en los A/A ($p=0,027$).

Tabla 4.158. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria relacionada con el polimorfismo Rlep Q223R en la muestra global de la población hospitalaria

Variable	Q/Q media (DT)	Q/R media (DT)	R/R media (DT)	p*	p**
Hidratos de carbono (gr)	252,6 (111,6)	249,4 (110,6)	283,5 (103,0)	0,526	0,308
Proteínas (gr)	94,4 (38,7)	93,2 (35,1)	83,5 (23,4)	0,542	0,272
Lípidos (gr)	89,4 (37,0)	83,2 (39,3)	78,4 (27,9)	0,416	0,282
AG monoinsaturados (gr)	44,5 (20,6)	43,2 (21,3)	39,6 (15,8)	0,679	0,389
AG poliinsaturados (gr)	15,7 (8,7)	16,3 (9,1)	17,2 (12,8)	0,808	0,543
AG saturados (gr)	21,6 (11,9)	21,8 (14,0)	28,0 (25,6)	0,258	0,110
Energía total (Kcal)	2192,5 (828,2)	2118,6 (838,2)	2173,2 (674,8)	0,850	0,932
Energía de carbohidratos	1010,4 (446,3)	997,4 (442,5)	1134,0 (412,1)	0,526	0,308
Energía de proteínas	377,4 (154,9)	372,8 (140,4)	333,9 (93,8)	0,542	0,272
Energía de lípidos	804,7 (332,9)	748,4 (353,7)	705,2 (251,5)	0,416	0,282
Proporción respecto del aporte energético total (%)					
Hidratos de carbono	45,7 (7,9)	46,7 (8,1)	51,6 (5,4)	0,026	0,007
Proteínas	17,3 (3,3)	17,9 (3,3)	15,9 (3,9)	0,078	0,123
Lípidos	36,9 (7,4)	35,4 (8,1)	32,5 (6,3)	0,087	0,036
AG monoinsaturados	19,0 (7,1)	18,9 (6,5)	16,3 (4,5)	0,320	0,141
AG poliinsaturados	6,5 (3,0)	6,9 (3,0)	6,6 (3,2)	0,690	0,956
AG saturados	8,7 (2,8)	9,0 (3,4)	10,8 (7,4)	0,133	0,045

AG: Ácidos grasos. p*: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos; prueba de la t de Student.
p**: p de tendencia lineal.

En el Rlep para el grupo de las mujeres del total de la muestra se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción respecto al aporte energético de los hidratos de carbono: $45,8 \pm 8,1\%$ en los Q/Q, $46,6 \pm 8,6\%$ en los Q/R, $51,9 \pm 3,2\%$ en los R/R ($p^*=0,043$, $p^{**}=0,012$), y una tendencia al aporte de los lípidos: $36,9 \pm 7,7\%$ en los Q/Q, $35,4 \pm 8,3\%$ en los Q/R, $32,2 \pm 4,2\%$ en los R/R ($p^*=0,122$, $p^{**}=0,047$). Al agrupar en portadores del alelo Q frente a los RR se observaron diferencias en la proporción respecto al aporte energético de los hidratos de carbono en el total de la muestra $46,2 \pm 8,0\%$ vs $51,6 \pm 5,4\%$ ($p=0,009$) y en el grupo de las mujeres $46,2 \pm 8,3\%$ vs $51,9 \pm 3,2\%$ ($p=0,015$).

4.3.25.3 Hábitos dietéticos relacionados con los genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes

- **Polimorfismo Ghrelina Arg51Gln**

No se pudo estudiar este polimorfismo en la población hospitalaria al no presentar variabilidad alélica en esta muestra.

- **Polimorfismo Lep -2548G/A**

Al analizar los hábitos alimentarios de realizar todas las comidas del día, en la acción de desayunar diariamente se observaron diferencias estadísticamente significativas, los homocigotos AA desayunan siempre un 72,5% y a veces un 2,5% de los sujetos, mientras que los homocigotos GG desayunan siempre en un 90,3% y a veces en un 2,5%, y los A/G en una situación intermedia al desayunar siempre el 85,3% y a veces el 9,3% de los individuos ($p=0,002$). En la figura 4.84 se muestra la distribución del total de la población de desayunar todos los días agrupando en homocigotos AA y portadores G ($p<0,001$). En el grupo de las mujeres las AA desayunan siempre un 69,7% y a veces un 3,0%, mientras que las AG desayunan siempre un 87,1%, a veces un 11,3%, y las GG siempre un 88,5% y a veces un 11,5% ($p<0,001$).

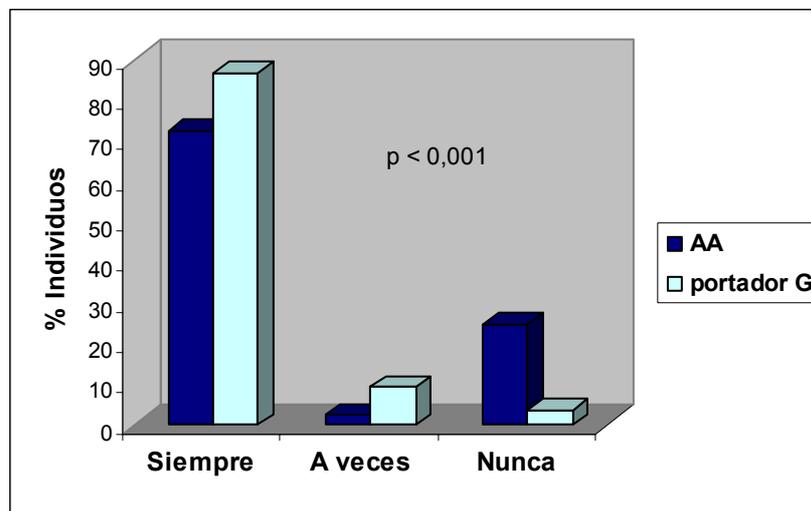


Figura 4.84. Desayunar todos los días según el polimorfismo Lep -2548 G/A en la población hospitalaria

También se observaron diferencias en el grupo de los hombres al estimar si respeta la cena, en el que los AA lo hacían el 71,4%, mientras que los AG y los GG respetaban la cena el 100% de los sujetos ($p=0,040$). En la figura 4.85 se muestra la distribución del total de la población de la acción de cenar todos los días agrupando en homocigotos AA y portadores G ($p=0,011$).

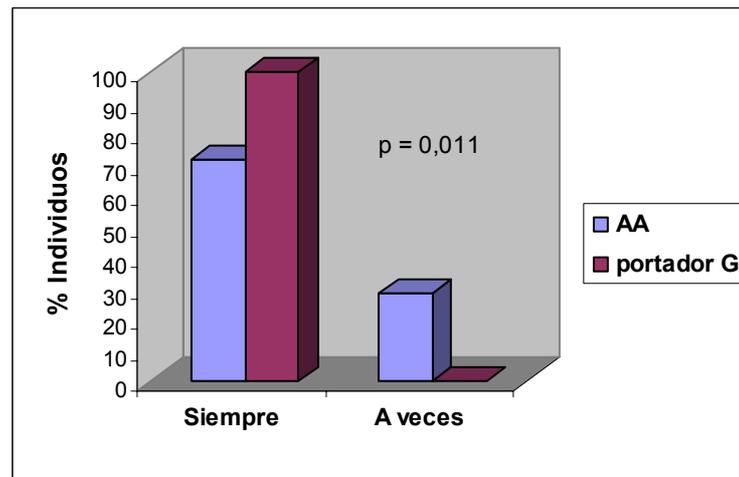


Figura 4.85. Cenar todos los días según el polimorfismo *Lep* -2548 G/A en la población hospitalaria

Al valorar el hábito de picar entre las comidas, se observó que los portadores del alelo A pican el 68,1%, mientras que los homocigotos GG en un 50% ($p=0,029$). Estas diferencias fueron mayores en los hombres, ya que el 76% de los portadores del alelo A pican entre comidas y de los GG un 25% ($p=0,009$).

- **Polimorfismo Rlep Q223R**

Al evaluar si en alguna ocasión pica o no entre comidas, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de los hombres, donde se observó que el 76,9% los QQ picaba entre comidas, un 68,8% de los QR y ninguno de los hombres RR lo reconocía ($p=0,017$), agrupando fue un 72,4% de los portadores Q frente a ningún RR ($p=0,012$). Pero en el grupo de las mujeres el 54,4% de las QQ picaba, mientras que las portadoras R lo hacían el 72,5% ($p=0,017$). En la figura 4.86 se representa el acto de picar según sexo.

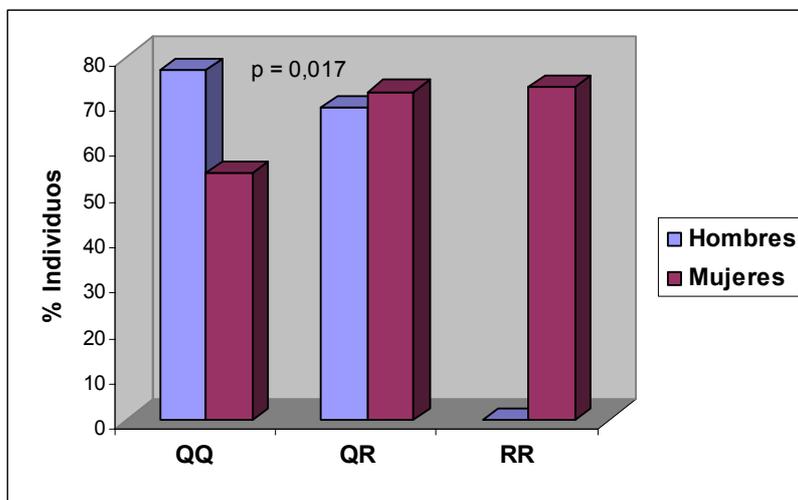


Figura 4.86. Acción de picar entre comidas según el polimorfismo Rlep Q223R en la población hospitalaria

Al analizar el momento de cuándo pica se observaron diferencias estadísticamente significativas según el genotipo del polimorfismo Rlep Q223R en los tres genotipos posibles, donde se observa que los homocigotos RR son los que pican más todos los días con un 42,1% de la muestra, y los QQ y QR algunos días con un 27,8% y un 42,1% respectivamente, mientras que los RR pican algunos días un 15,8%, y los QQ y QR pican todos los días en sólo un 19% y 10,5 respectivamente ($p=0,004$). No se observaron diferencias en el no presentar el hábito de picar.

Al agrupar en portadores del alelo Q frente a los RR el total de la muestra, se observó que pican todos los días el 14,8% de portadores Q vs el 42,1% de los RR, y pican algunos días el 34,8% vs 15,8% respectivamente ($p=0,009$).

En la figura 4.87 se muestra la distribución del momento de picar según el genotipo del polimorfismo Rlep Q223R en la forma agrupada para el total de la muestra.

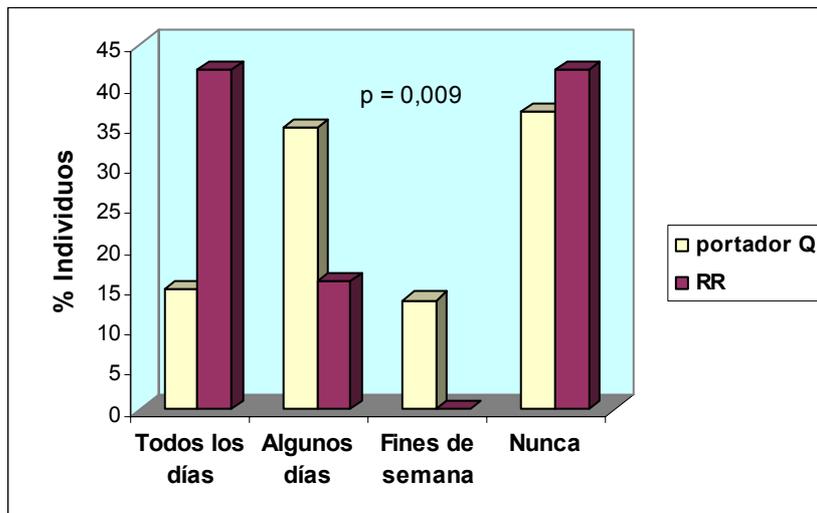


Figura 4.87. Distribución del momento de picar según el polimorfismo Rlep Q223R en la población hospitalaria

Pero al diferenciar entre sexos se observa un efecto inverso, ya que en los hombres QQ se observa que pican más (41,7% todos los días y 33,3% algunos días, $p=0,013$) mientras que en el grupo de las mujeres, son las homocigotas RR las que pican más (53,3% todos los días y 20% algunos días, $p=0,002$).

En las figuras 4.88 y 4.89 se representa la distribución del momento de picar según el genotipo Rlep Q223R en la forma agrupada para los hombres (QQ frente a los portadores R) y para las mujeres (portadores Q frente a las RR).

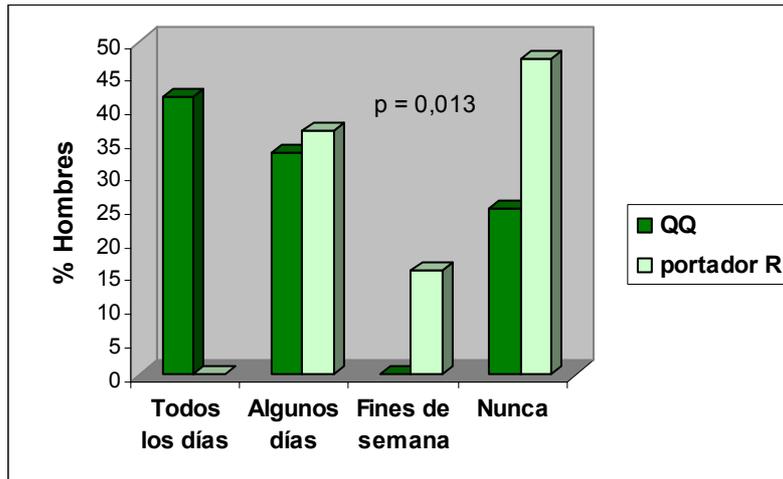


Figura 4.88. Distribución del momento de picar según el polimorfismo Rlep Q223R en hombres de la población hospitalaria

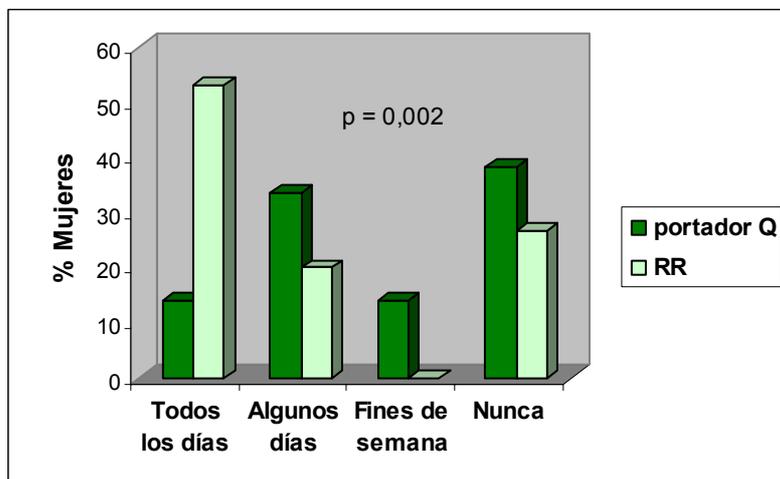


Figura 4.89. Distribución del momento de picar según el polimorfismo Rlep Q223R en mujeres de la población hospitalaria

4.3.26 Asociación genes y el desarrollo de enfermedades relacionadas

En este apartado se analizan los genes estudiados y el desarrollo de las enfermedades relacionadas que han sido analizadas en la población hospitalaria.

4.3.26.1 Desarrollo de enfermedad cardiovascular

No se obtuvo ninguna asociación entre ningún polimorfismo estudiado en relación al desarrollo de la enfermedad cardiovascular, ni de forma cruda como ajustada por las variables: sexo, edad, IMC, HTA, DM, niveles de colesterol, realización de ejercicio físico, así como consumo de alcohol y tabaco, tanto para el total de la muestra como para el grupo de hombres y el de mujeres de la población hospitalaria.

4.3.26.2 Desarrollo de diabetes mellitus

- **Polimorfismo LPL Ser447Stop**

Se obtuvo una asociación entre los portadores del alelo 447Stop del polimorfismo LPL Ser447Stop en relación con un mayor riesgo de desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 de forma ajustada OR:2,45; IC del 95%: 1,02-5,93 (p=0,046) por las variables: sexo, edad, IMC, perímetro abdominal y realización de ejercicio físico para el total de la muestra de la población hospitalaria.

- **Otros polimorfismos estudiados**

No se obtuvo ninguna asociación entre el resto de polimorfismos estudiados en relación al desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, ni de forma cruda como ajustada por las variables: sexo, edad, IMC, perímetro abdominal y realización de ejercicio físico, tanto para el total de la muestra como para el grupo de hombres y el de mujeres de la población hospitalaria.

4.3.26.3 Desarrollo de dislipemia

- **Polimorfismo ApoE**

Se obtuvo una asociación entre los portadores del alelo E4 del polimorfismo ApoE en relación con un mayor riesgo de desarrollo de dislipemia (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia) de forma ajustada OR:3,94; IC del 95%: 1,30-11,97 (p=0,015) por las

variables: sexo, edad, IMC, realización de ejercicio físico, así como el consumo de alcohol y tabaco para el total de la muestra de la población hospitalaria.

- **Polimorfismo LPL HindIII**

Se obtuvo una asociación entre los homocigotos -- del polimorfismo LPL HindIII en relación con un efecto protector frente al desarrollo de hipertrigliceridemia tanto de forma cruda OR:0,35; IC del 95%: 0,16-0,76 (p=0,008) como ajustada OR:0,43; IC del 95%:0,19-0,98 (p=0,045) por las variables: sexo, edad, IMC, realización de ejercicio físico, así como el consumo de alcohol y tabaco para el total de la muestra de la población hospitalaria.

- **Polimorfismo PLIN 6209T/C**

Se obtuvo una asociación entre los homocigotos del alelo C del polimorfismo PLIN 6209T/C en relación con un mayor riesgo frente al desarrollo de hipertrigliceridemia tanto de forma cruda OR:3,20; IC del 95%: 1,18-8,70 (p=0,023) como ajustada OR:4,25; IC del 95%:1,35-13,36 (p=0,013) por las variables: sexo, edad, IMC, realización de ejercicio físico, así como el consumo de alcohol y tabaco para el total de la muestra de la población hospitalaria.

- **Polimorfismo PPARGC1 γ +1564G/A**

Se obtuvo una asociación entre los portadores del alelo A del polimorfismo PPARGC1 γ +1564G/A en relación con un mayor riesgo de desarrollar una dislipemia (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia) tanto de forma cruda OR:1,94; IC del 95%: 1,04-3,61 (p=0,037) como ajustada OR:2,54; IC del 95%:1,18-5,49 (p=0,018) por las variables: sexo, edad, IMC, realización de ejercicio físico, así como el consumo de alcohol y tabaco para el total de la muestra de la población hospitalaria.

- **Polimorfismo Rlep Q223R**

Se obtuvo una asociación entre los portadores del alelo R del polimorfismo Rlep Q223R en relación con un mayor riesgo frente al desarrollo de hipercolesterolemia tanto de forma cruda OR:1,98; IC del 95%: 1,11-3,52 (p=0,020) como ajustada OR:2,40; IC del 95%:1,22-4,74 (p=0,012) por las variables: sexo, edad, IMC, realización de ejercicio físico, así como el consumo de alcohol y tabaco para el total de la muestra de la población hospitalaria.

- **Polimorfismo UCP 2 -866G/A**

Se obtuvo una asociación entre los portadores del alelo A del polimorfismo UCP 2 -866G/A en relación con un efecto protector frente al desarrollo de hipertrigliceridemia

tanto de forma cruda OR:0,48; IC del 95%: 0,23-1,00 (p=0,050) como ajustada OR:0,36; IC del 95%:0,16-0,80 (p=0,013) por las variables: sexo, edad, IMC, realización de ejercicio físico, así como el consumo de alcohol y tabaco para el total de la muestra de la población hospitalaria.

- **Otros polimorfismos estudiados**

No se obtuvo ninguna asociación entre el resto de polimorfismos estudiados en relación al desarrollo de la hipertensión arterial, ni de forma cruda como ajustada por las variables: sexo, edad, IMC, realización de ejercicio físico, así como el consumo de alcohol y tabaco, tanto para el total de la muestra como para el grupo de hombres y el de mujeres de la población hospitalaria.

4.3.26.4 Desarrollo de hipertensión arterial

- **Polimorfismo PPARGC1 γ +1564G/A**

Se obtuvo una asociación entre las homocigotas del alelo A del polimorfismo PPARGC1 γ +1564G/A con un efecto protector frente al desarrollo de hipertensión arterial de forma ajustada OR:0,36; IC del 95%: 0,13-0,98 (p=0,045) por las variables: edad, IMC y realización de ejercicio físico en el grupo de las mujeres de la población hospitalaria.

- **Otros polimorfismos estudiados**

No se obtuvo ninguna asociación entre el resto de polimorfismos estudiados en relación al desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, ni de forma cruda como ajustada por las variables: sexo, edad, IMC y realización de ejercicio físico, tanto para el total de la muestra como para el grupo de hombres y el de mujeres de la población hospitalaria.

4.4 Interacciones gen-gen y gen-ambiente

A continuación se muestran las interacciones entre genes y gen-ambiente que han sido observadas a través del análisis de varianza univariante. Este punto aparece independiente del apartado de población de Atención Primaria y de población hospitalaria debido a que se han utilizado ambas poblaciones juntas para el análisis con el fin de aumentar el tamaño de la muestra, aunque también se diferencien los resultados entre ambas muestras.

4.4.1 Interacción de la APOE y CETP en los niveles de HDL (mg/dL)

Tras analizar la interacción gen-gen entre los polimorfismos de la ApoE y la CETP TaqIB, se observó una interacción estadísticamente significativa en la determinación de los niveles plasmáticos de colesterol HDL ($p=0,023$) tras ajustar por la edad y el sexo en el conjunto de las dos poblaciones estudiadas.

Se distinguió que el efecto del polimorfismo del gen *APOE* sobre la concentración de HDL depende del polimorfismo de la *CETP*. De esta manera, se vió sólo en aquellos con el genotipo de la CETP B1/B1, que los portadores del alelo E4 de la ApoE tienen los niveles séricos de HDL más bajos ($44,8\pm 1,7$ mg/dL), los E2 los niveles más elevados de HDL ($50,9\pm 2,8$ mg/dL), y encontrándose los E3 en una situación intermedia ($47,0\pm 0,8$ mg/dL). Mientras que en los portadores del alelo B2 se observó una relación inversa, ya que fueron los E4 los que presentaron los mayores niveles de HDL ($51,9\pm 1,5$ mg/dL), los E2 aquellos con menor concentración plasmática de HDL ($44,9\pm 1,9$ mg/dL), y permaneciendo los E3 en una situación intermedia ($49,0\pm 0,7$ mg/dL). Este efecto observado se replicó tanto en la población de Atención Primaria (en los CETP B1/B1: $51,3\pm 2,8$ mg/dL en los E2, $46,8\pm 0,9$ mg/dL en los E3 y $45,1\pm 1,8$ mg/dL en los E4, mientras que en los portadores B2: $47,3\pm 2,0$ mg/dL en los E2, $49,2\pm 0,8$ mg/dL en los E3 y $51,9\pm 1,6$ mg/dL en los E4; $p=0,038$) como en la población hospitalaria (en los CETP B1/B1: $50,7\pm 7,6$ mg/dL en los E2, $47,9\pm 2,0$ mg/dL en los E3 y $43,4\pm 4,1$ mg/dL en los E4, mientras que en los portadores B2: $37,8\pm 4,4$ mg/dL en los E2, $48,7\pm 1,7$ mg/dL en los E3 y $53,7\pm 3,3$ mg/dL en los E4; $p=0,061$).

En la figura 4.90 se muestran las medias de HDL plasmático dependiendo de los polimorfismos de la APOE y la CETP ajustando por las variables edad y sexo para el conjunto de las dos muestras agrupadas, así como para la población general y la población hospitalaria.

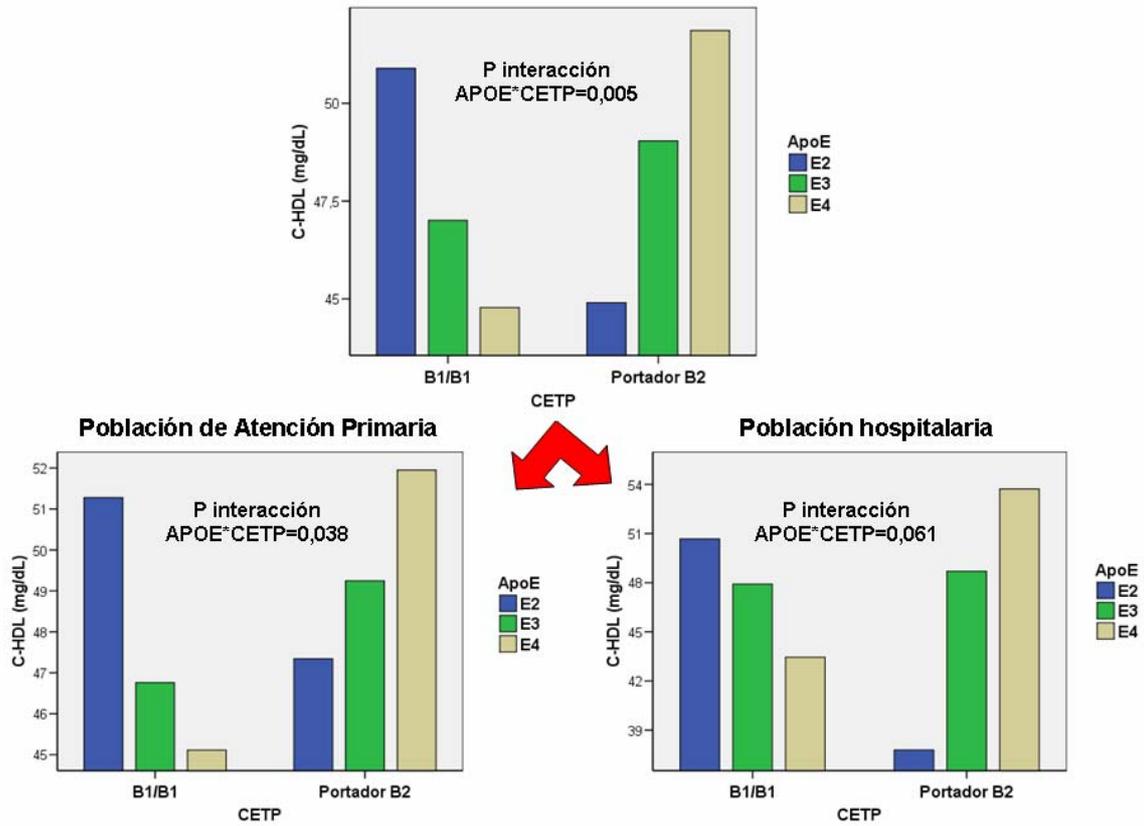


Figura 4.90. Medias de colesterol HDL (mg/dL) según los polimorfismos APOE y CETP TaqIB en el total de las muestras, en la población general y en la población hospitalaria

4.4.2 Interacción de la LEP y el RLEP en el peso medio (Kg)

Tras el análisis de la interacción gen-gen entre los polimorfismos de la *Lep* -2548G/A y el *Rlep* Q223R, se observó una interacción estadísticamente significativa en la medición del peso medio en Kg ($p=0,040$) tras ajustar por la edad, el sexo y la altura de los sujetos en el conjunto de las dos poblaciones estudiadas.

Se distinguió que el efecto del polimorfismo del gen *LEP* sobre el peso medio en Kg depende del polimorfismo del *RLEP*. De esta manera, en el total de las dos poblaciones se observó que los portadores del alelo A de la *LEP* tienen un peso medio mayor ($85,5\pm 1,5$ Kg) que los homocigotos del alelo G ($79,5\pm 3,0$ Kg), pero sólo en los homocigotos del alelo Q del *RLEP*; mientras que en los portadores del alelo R del *RLEP* se observó una relación inversa, ya que fueron los homocigotos GG de la *LEP* los que presentaron mayor peso ($83,1\pm 2,3$ Kg) y los portadores del alelo A aquellos con menor peso ($80,4\pm 1,3$ Kg). Este efecto observado se replicó tanto en la población hospitalaria (en los portadores del alelo A de la *LEP*: $116,8\pm 2,9$ Kg en los QQ vs $110,5\pm 2,8$ Kg en los portadores del alelo R del *RLEP*, mientras que en los homocigotos GG de la *LEP*: $104,8\pm 5,7$ Kg en los QQ vs $116,2\pm 4,7$ Kg en los portadores del alelo R del *RLEP*; $p=0,029$) como en la población de Atención Primaria (en los portadores del alelo A de la *LEP*: $73,7\pm 1,0$ Kg en los QQ vs $72,5\pm 0,8$ Kg en los portadores del alelo R del *RLEP*, mientras que en los homocigotos GG de la *LEP*: $72,1\pm 2,0$ Kg en los QQ vs $75,1\pm 1,5$ Kg en los portadores del alelo R del *RLEP*), aunque en esta última sin llegar a alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,129$).

En la figura 4.91 se muestran las medias de peso (Kg) dependiendo de los polimorfismos de la *Lep* -2548G/A y el *Rlep* Q223R ajustando por las variables edad, sexo y altura media para el conjunto de las dos muestras agrupadas, así como para la población general y la población hospitalaria.

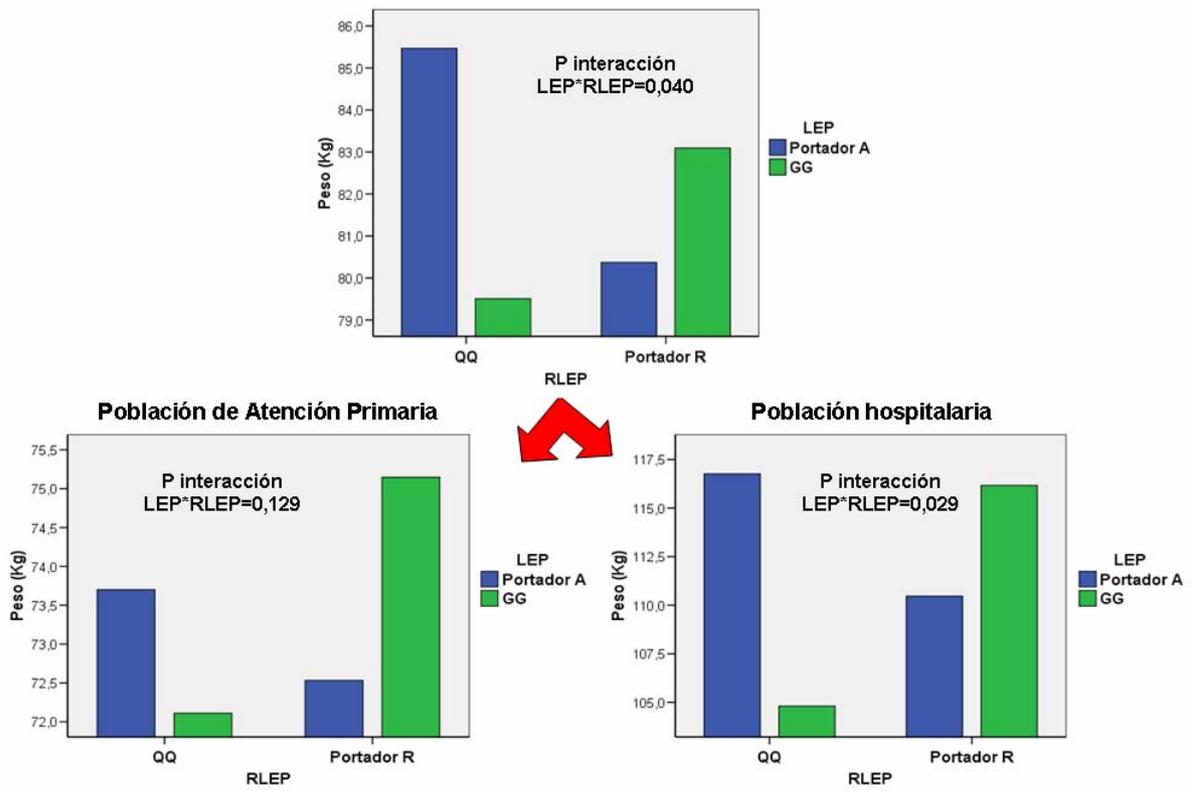


Figura 4.91. Medias de peso (Kg) según los polimorfismos LEP -2548G/A y RLEP Q223R en el total de las muestras, en la población general y en la población hospitalaria

4.4.3 Interacción de la LPL y el RB3 en el IMC medio (Kg/m²)

Tras el análisis de la interacción gen-gen entre los polimorfismos de la LPL Ser447Stop y el RB3 Trp64Arg, se observó una interacción estadísticamente significativa en la medición del IMC medio ($p=0,048$) ajustando por la edad en las mujeres de la población hospitalaria. No se observó esta interacción en el total de la población de Atención Primaria ni al diferenciar entre sexos.

Se distinguió que el efecto del polimorfismo del gen *LPL* sobre el IMC medio depende del polimorfismo del *RB3 adrenérgico*. De esta manera, en el total de la población hospitalaria ($p=0,069$) se observó que los portadores del alelo 64Arg del RB3 tienen un mayor IMC ($52,1\pm 4,8$ Kg/m²) que los homocigotos Trp64Trp ($41,2\pm 1,3$ Kg/m²), pero sólo se observa en los portadores del alelo 447Stop de la LPL; mientras que en los homocigotos Ser447Ser de la LPL no se observan diferencias entre los homocigotos Trp64Trp y los portadores del alelo 64Arg del RB3 ($40,6\pm 0,9$ vs $41,8\pm 1,7$ Kg/m²). Este efecto observado se replicó tanto en las mujeres de la población hospitalaria (en las portadoras del alelo 447Stop de la LPL: $42,3\pm 1,3$ Kg/m² en las Trp64Trp vs $56,4\pm 5,9$ Kg/m² en las portadoras del alelo 64Arg del RB3, mientras que en las homocigotas Ser447Ser de la LPL: $41,4\pm 0,8$ Kg/m² en las Trp64Trp vs $43,0\pm 1,6$ Kg/m² en las portadoras del alelo 64Arg del RB3; $p=0,048$) como en los hombres de la población hospitalaria (en los portadores del alelo 447Stop de la LPL: $39,3\pm 3,2$ Kg/m² en los Trp64Trp vs $44,5\pm 9,1$ Kg/m² en los portadores del alelo 64Arg del RB3, mientras que en los homocigotos Ser447Ser de la LPL: $40,2\pm 1,7$ Kg/m² en los Trp64Trp vs $38,7\pm 9,1$ Kg/m² en los portadores del alelo 64Arg del RB3), aunque en los varones sin llegar a alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,626$).

En la figura 4.92 se muestra el IMC medio (Kg/m²) dependiendo de los polimorfismos de la LPL Ser447Stop y el RB3 Trp64Arg ajustando por las variables edad y sexo para el conjunto de la población hospitalaria, así como para los hombres y las mujeres de la población hospitalaria tras ajustar por la edad.

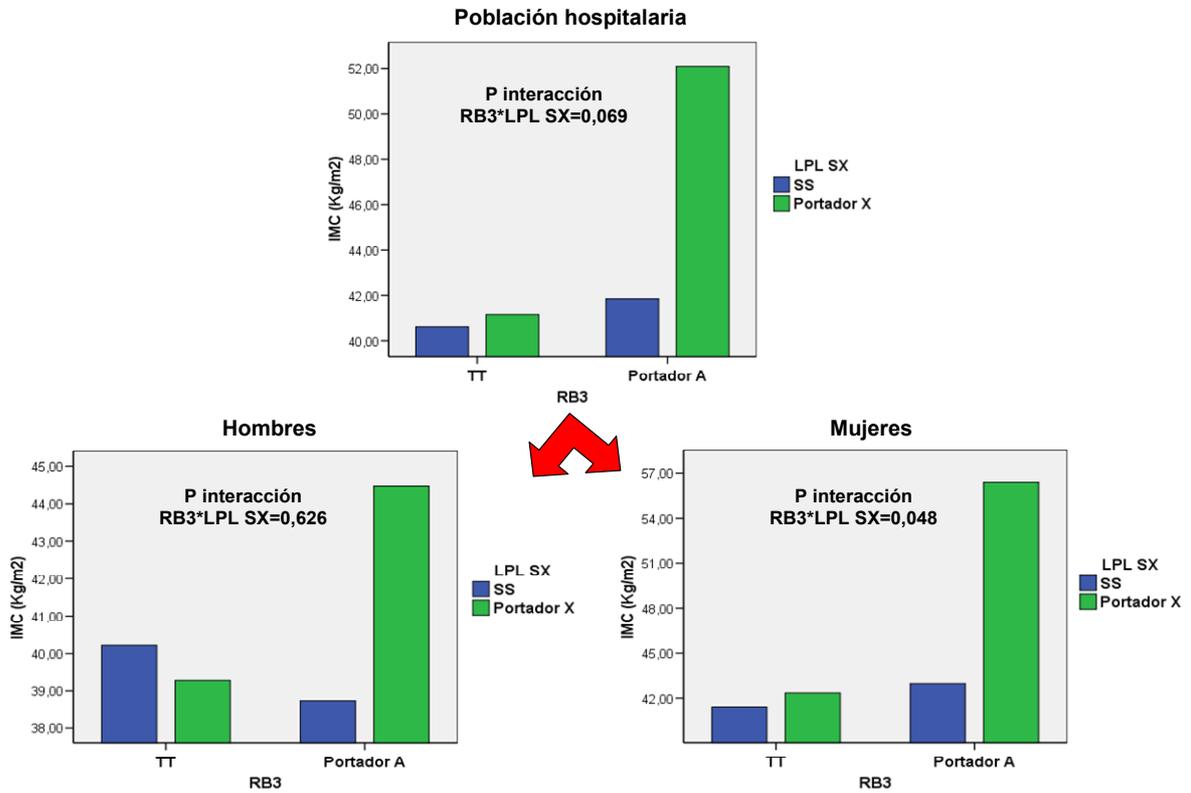


Figura 4.92. IMC medio (Kg/m²) según los polimorfismos LPL Ser447Stop y RB3 Trp64Arg en la población hospitalaria

La mayoría de los obesos que comienzan un tratamiento dietético lo abandonan; la mayoría de los que continúan, no pierden peso; y la mayoría de los que logran perderlo, vuelven a recuperarlo.

John Garrow

En este capítulo se realiza, en primer lugar, la discusión de los resultados obtenidos con las características generales de las poblaciones estudiadas así como los factores ambientales o del estilo de vida. Finalmente, se trata cada uno de los genes analizados y las interacciones gen-gen obtenidas.

5.1 Discusión de las características generales y los factores ambientales

La obesidad es un síndrome heterogéneo o enfermedad crónica compleja, influida por múltiples factores entre los que cabe destacar los metabólicos, fisiológicos, genéticos, culturales y sociales (Comuzzie AG et al, 2001). Los primeros estudios de la obesidad, estaban centrados en el control de la ingesta calórica y aumentar el ejercicio físico, principalmente en aquellos casos de obesidad que se había podido descartar enfermedades endocrinas (Short JJ, 1952). Inicialmente se relacionaba con un consumo incontrolado de alimentos, principalmente dulces o grasas. Así pues, la responsabilidad del control del peso individual recaía fundamentalmente sobre el paciente. Posteriormente, tras los avances en las técnicas de manipulación de ADN y la mejor accesibilidad de éstas, se ha podido analizar conjuntamente la intervención de los genes en el desarrollo de la obesidad, dando lugar a uno de los avances más importantes en los estudios epidemiológicos de las enfermedades complejas como es el caso de la obesidad. Pudiendo incorporar en la actualidad, junto a los factores ambientales, los factores genéticos que intervienen en la obesidad, una enfermedad que constituye en la actualidad una de los problemas de Salud Pública más importantes. Las razones de este aumento no se conocen aún con exactitud, en parte debido a la dificultad del

análisis conjunto de todos los factores implicados en ella, si bien como factores ambientales clásicos cabe destacar los cambios en el patrón alimentario, además de la tendencia al sedentarismo en nuestras sociedades (Wee CC et al, 1999; Gutiérrez-Fisac JL et al, 2005). Diversos estudios han puesto de manifiesto que la obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados, se ha convertido en la segunda causa de mortalidad prematura y evitable después del tabaco (Salas-Salvadó J et al, 2007), y además a través de los diferentes trabajos realizados en las últimas 3 décadas, se evidencia una importante tendencia en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad a nivel mundial, si bien en los países europeos la prevalencia tiene proporciones inferiores a las descritas en los Estados Unidos (WHO, 2004). La prevalencia de esta enfermedad en Europa tiene una gran variabilidad entre países (WHO MONICA Project), siendo Suiza el país que menor obesidad presenta. Por otra parte, hay que señalar que las prevalencias de obesidad y sobrepeso ofrecidas por estos estudios, divergen entre ellos (Kearney JM et al, 1999; Molarius A et al, 2000; Seidell JC, 2002). Posiblemente, debido a las diferencias metodológicas en la recogida de datos, ya que algunos estudios para calcular el IMC utilizan peso y talla medidos, mientras que en otros son autoreportados, lo que conduciría a una subestimación en este último caso de la prevalencia, no obstante existe una buena correlación entre el peso autodeclarado y el hallado con medidas directas en el momento del estudio (Stewart AW et al, 1987).

Como se ha mencionado anteriormente, la situación del exceso de peso en nuestro país coincide con la tendencia mundial al aumento del sobrepeso y la obesidad observada en las dos últimas décadas, y los datos más recientes, señalan que la obesidad se sitúa en torno al 15% en población general. En concreto, en población adulta general en la Encuesta de Salud de la Comunidad Valenciana se ha estimado que la prevalencia de la obesidad es alta, compartiendo esta situación con otras comunidades autónomas como Murcia, Canarias y Galicia. Independientemente de las diferencias en la prevalencia de obesidad entre comunidades autónomas, existe un patrón común en el cuál la obesidad es más frecuente en las mujeres y el sobrepeso en los hombres (SEEDO 97; SEEDO 2000; Vioque J y Quiles J, 2003; Aranceta J et al, 2004; Gutiérrez-Fisac JL et al, 2005). Cuando hemos analizado separadamente el sobrepeso y la obesidad, se ha hallado una prevalencia del sobrepeso en nuestra población de estudio muy elevada, tanto en hombres como en mujeres. Pero en el caso de las mujeres, superó notablemente las prevalencias encontradas en otros trabajos en el ámbito nacional (SEEDO 97) y en la Comunidad Valenciana en 1994 (Vioque J y Quiles J, 2003). Estas diferencias, podrían ser debidas en primer lugar, al incremento del sobrepeso en las últimas décadas, observado sobre todo en el grupo de las mujeres, ya que en estudios más recientes se sigue manteniendo una mayor prevalencia de sobrepeso en hombres respecto a las mujeres, si bien con valores más próximos entre ambos

sexos (Moreno B, 2007); mientras que el sobrepeso es ligeramente superior en los hombres, la relación se invierte en la obesidad, siendo las mujeres las que más sufren esta enfermedad y cómo son el grupo de la población que más ha incrementado el problema del sobrepeso y la obesidad en las últimas décadas, como se ha podido comprobar en otras poblaciones a nivel mundial (estudio NHANES; Friedman GD et al, 1988; Lewis CE et al, 2000; Wang Y y Beydoun MA, 2007) y nacional (SEEDO 97; Vioque J y Quiles J, 2003). En nuestro país, desde 1987, a partir de los datos ofrecidos por la Encuesta Nacional de Salud se ha constatado un aumento de la prevalencia de la obesidad en ambos sexos. Dicha tendencia se ha confirmado en los estudios SEEDO 97, SEEDO 2000, estudio DORICA (Aranceta J et al, 2004), Gutiérrez-Fisac JL et al (2004). En resumen, la prevalencia observada en nuestra población fue muy elevada y en concordancia con los últimos estudios realizados como el estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España) (Rubio MA et al, 2006) o el estudio IDEA (International Day for the Evaluation of Abdominal obesity) (Moreno B, 2007).

Además del IMC, otro de los datos antropométricos para clasificar la obesidad recomendado por los comités internacionales de expertos y los consensos como el de la SEEDO, es el empleo del perímetro de cintura, muy utilizado tanto en la práctica clínica como en la investigación epidemiológica por ser un método sencillo y fiable (Foz M y Formiguera X, 1998; Lohman TG et al, 1998; González CA et al, 2000; Grundy SM et al, 2005). En nuestro trabajo, éste índice es mayor que el obtenido en estudios previos en nuestra comunidad autónoma (Vioque J y Quiles J, 2003), pero inferior a estudios llevados a cabo más recientemente en otras comunidades (Hernanz P et al, 2005; Moreno B, 2007), de forma que la población de nuestro estudio se encontraría en una situación intermedia respecto a la tendencia ascendente que han puesto de manifiesto estudios posteriores. Posiblemente, si valorásemos de nuevo estas variables a los individuos de nuestra población, se aproximarían a estos datos más recientes.

Una primera aproximación para explicar el desarrollo de la obesidad, fue tratar de relacionarlo con factores de nivel cultural y estrato social, y diversos estudios han puesto de manifiesto el desarrollo de la obesidad con estos factores, observándose que los sujetos con menor nivel socio-cultural presentaban de forma aislada o agrupados, diversos factores de riesgo vascular como la obesidad, hipertensión arterial, etc. (Sobal J y Stunkard AJ, 1989; Aranceta J et al, 2001; Gutiérrez-Fisac JL et al, 2005). Respecto a los factores psicosociales y culturales, en nuestro estudio, al igual que en otros trabajos, se observó una mayor prevalencia de obesidad en aquellos sujetos con menor nivel de estudios (Sobal J y Stunkard AJ, 1989; Aranceta J et al, 2001; Gutiérrez-Fisac J et al, 2002; Vioque J y Quiles J, 2003; Gutiérrez-Fisac JL et al, 2005). Con relación a la situación en los sujetos con

obesidad mórbida, el nivel de estudios no fue una variable que se relacionase con ésta, ya que el grado de obesidad está muy relacionado con alteraciones metabólicas graves, más que con factores psicosociales, y tampoco se asoció con la ocupación profesional.

Los antecedentes familiares de obesidad, siempre son un punto de referencia para intentar encontrar un nexo de unión entre esta enfermedad y posibles antecedentes de base genética. Tanto en la población general como en la hospitalaria, se observó una mayor prevalencia de obesidad entre los familiares de los sujetos con exceso de peso. Esto podría deberse a la transmisión tanto genética, como de costumbres o hábitos del estilo de vida a nivel familiar, ya que existe una agregación familiar al compartir los mismos genes y los mismos hábitos de vida, es decir, se comparte una misma actividad metabólica a nivel familiar (Perusse L et al, 1988).

Otra de las variables incluidas en el estudio de la obesidad, es el número de hijos. Diversos estudios han puesto de manifiesto una asociación de la paridad y la sobrecarga ponderal (estudio DORICA; Ellis L y Haman D, 2004; Weng HH et al, 2004). En nuestro estudio, se ha repetido este esquema, ya que el tener 2 o más hijos, fue un factor de riesgo de exceso de peso en la población general, tanto en hombres como en mujeres, pero no en la población obesa hospitalaria. Este efecto en las mujeres se ha intentado explicar por la ganancia ponderal de peso durante el embarazo, mantenida y posiblemente aumentada en las siguientes gestaciones. Por otra parte, existe la hipótesis en la que una mujer con sobrepeso u obesidad moderada presenta una predisposición genética a una mayor fecundidad (Ellis L y Haman D, 2004), mientras que en las mujeres con una obesidad severa o grado II, como es el caso de la muestra hospitalaria, no se observa ese aumento descrito de fecundidad, por ello, en la población hospitalaria, no se asocia el número de hijos con el exceso ponderal, sino que se debe a otros factores genéticos o ambientales. Además, como apuntan Keith SW et al (2006), pueden existir otros factores biológicos, sociales y económicos que influyen en la relación entre la fecundidad y el exceso de peso. Por otra parte, también hemos observado en los hombres de la población general la relación de mayor número de hijos con un aumento del IMC, como Ellis L y Haman D (2004), y Keith SW et al (2006) explican que puede ser debido a la asociación del IMC y la calidad del esperma, observándose a menor IMC una menor concentración y cantidad de esperma (Jensen TK et al, 2004).

Las enfermedades asociadas al exceso de peso son múltiples. En primer lugar, la dislipemia aterogénica asociada a la obesidad y debida a los cambios metabólicos por el acúmulo de tejido adiposo, se ha descrito en numerosos trabajos (Heyden S, 1978; Luque-Otero M y Martell-Claros N, 2004; Luengo-Fernández E et al, 2005; Salas-Salvadó J et al, 2007), también se replica en nuestro estudio. Además, las

otras variables que definen el síndrome metabólico (hiperglucemia, hipertensión e hiperuricemia) también fueron más prevalentes en los sujetos obesos, como se ha descrito en otros estudios (Kannel W et al, 1967; Heyden S, 1978; Colditz GA et al, 1990; Cigolini M et al, 1995; Zimmet P et al, 2001; Engeli S y Sharma AM, 2002; Lorenzo C et al, 2003; Grundy SM et al, 2005). En nuestro trabajo, al analizar las diferencias lipídicas entre obesos mórbidos y no mórbidos en la muestra hospitalaria, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, quizás probablemente en la obesidad se llegue a un nivel metabólico umbral en el cuál un IMC elevado no tendría repercusión en la dislipemia, o debido a un mayor control y tratamiento farmacológico en estos pacientes de alto riesgo cardiovascular. Tampoco se observaron diferencias en los niveles glucídicos en relación al grado de obesidad mórbida de la población hospitalaria. Sin embargo, en la hipertensión arterial y la uricemia, sí se observaron cifras mayores de ambos parámetros en el grupo de $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ respecto al grupo hospitalario de obesidad no mórbida. Al analizar otras afecciones que han sido relacionadas con la obesidad, observamos con respecto a la enfermedad osteoarticular que se asoció con la edad, pero no con el IMC, como se había descrito por otros autores (Heyden S, 1978; Hart DJ y Spector TD, 1993; Luengo-Fernández E et al, 2005). Si bien, se observó una mayor prevalencia en la población hospitalaria respecto a la población general debido a las lesiones osteoarticulares asociadas a la sobrecarga como la osteoartritis, las deformidades óseas y lesiones articulares (Luengo-Fernández E et al, 2005). No se observaron diferencias en la prevalencia de lesiones osteoarticulares en el grupo hospitalario entre aquellos con un IMC menor o mayor de 40 kg/m^2 , probablemente porque se diagnostica a partir de un grado de obesidad y permanece en esta población independientemente del IMC, aumentando o disminuyendo la gravedad de la lesión en relación al grado de obesidad. Referente a la enfermedad respiratoria, no hubo diferencias entre obesos y no obesos en la población general, no obstante, se detectó que la prevalencia de esta enfermedad casi se incrementa en cuatro veces en la población hospitalaria respecto a la población general y además hubo una gran diferencia en esta población entre los obesos mórbidos y aquellos con un IMC menor de 40 kg/m^2 , de forma que el aumento de IMC aumenta de forma progresiva la enfermedad respiratoria, principalmente debido a la enfermedad respiratoria restrictiva como se ha publicado en algunos trabajos (Subramanian S y Strohl KP, 1999; Luengo-Fernández E et al, 2005) y de forma más manifiesta en individuos con obesidad mórbida (Valencia-Flores M et al, 2000). Estos cambios descritos se producen en la vía aérea superior debido al acúmulo de grasa y por la ineficiencia de los músculos respiratorios, produciéndose un descenso de la capacidad funcional y del volumen respiratorio de reserva (Poirier P et al, 2006). Así pues, los resultados hallados en nuestro estudio concuerdan con la fisiopatología que subyace en las enfermedades respiratorias analizadas. Con relación a la enfermedad cardíaca, la obesidad actúa como factor de riesgo coronario a través de los factores de riesgo como la hipertensión,

diabetes, dislipemia, alteraciones de la coagulación, etc. (Luengo-Fernández E et al, 2005). Diversos estudios han mostrado el mayor riesgo de sufrir eventos cardiacos en los sujetos con un IMC > 29 kg/m² (Manson JE et al, 1995). Las alteraciones anatómicas en el músculo cardiaco que se producen en los obesos, dan lugar a cambios hemodinámicos que se traducen en el aumento de volumen plasmático y retención de sodio entre otros (Luengo-Fernández E et al, 2005). Todas estas alteraciones fisiológicas y anatómicas conllevan un riesgo superior en obesos de sufrir un evento cardiaco respecto a los individuos no obesos. En nuestro estudio como en otras investigaciones, la prevalencia de la enfermedad cardiaca es más elevada en población obesa, debido al peor perfil de factores de riesgo cardiovascular presentes en mayor grado en la población de obesos (Manson JE et al, 1995; Isomaa B et al, 2001; Lakka HM et al, 2002; Anderson JW y Konz EC, 2001; Malik S et al, 2004; Luengo-Fernández E et al, 2005; Kahn R et al, 2005).

Los hábitos dietéticos constituyen un pilar fundamental para la prevención de prácticamente todas las enfermedades, de hecho, existen numerosas recomendaciones dietéticas que se han traducido en la elaboración de las pirámides alimentarias, al observarse a través de múltiples y clásicos estudios epidemiológicos, el beneficio que se obtendría al seguir una serie de pautas alimentarias. En un primer enfoque, trataremos de discutir nuestros resultados en este esquema. Una vez se ha establecido que la obesidad es una enfermedad en la que están implicados muchos factores, que se siguen clasificando como ambientales y genéticos, queda explicar si los factores que eran considerados ambientales, tienen una fuerte base genética, como puede ser el caso de las preferencias alimentarias. Los estudios que han intentado establecer la contribución genética al desarrollo de la obesidad, son numerosos (Stunkard AJ et al, 1986; Fabsitz RR et al, 1992; Kaprio J et al, 2001; Bouchard C et al, 1990; Coady SA et al, 2002). La estrategia fundamental para el estudio del desarrollo de la obesidad requiere el estudio de los factores ambientales, los factores genéticos y la interacción entre éstos. Por otra parte, no hay que olvidar, que actualmente se ha constatado un cambio nutricional en lo que respecta a la calidad y cantidad de los alimentos (Cruz-Cruz J, 1999). Todo esto unido a la falta de ejercicio o al sedentarismo, ha contribuido a que en la actualidad, la obesidad no sea una enfermedad emergente, sino consolidada en los países industrializados y en vías de desarrollo. Con respecto a los hábitos dietéticos, se observó que la valoración personal de sus hábitos alimentarios en principio parece estar en discordancia con la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad observados en la población general. Puesto que sólo el 25% de la población piensa que debería cambiar hábitos alimentarios por no considerarlos saludables. Por lo tanto, no parece que la población sea consciente de la situación de riesgo respecto a la obesidad. Además, sólo un 34% de la población realiza algún tipo de dieta en el momento del estudio. No obstante, la mitad de la población general ha modificado su alimentación a lo

largo de su vida para reducir la cantidad de alimentos, reducir las grasas o el consumo de carne. Éste hecho podría estar relacionado al aparecer con la edad, los fenotipos de dislipemia, diabetes, sobrepeso, etc., y por la menor necesidad calórica con el aumento de la edad. Esta situación se ha dado en toda la población estudiada, y no solamente en los sujetos obesos, lo cual, se podría explicar teniendo en cuenta que los fenotipos mencionados tienen más relación con la edad que con la obesidad. De hecho, se observó que la dieta más frecuente en la población fue la dieta baja en grasas y que correspondería al consejo de su médico de Atención Primaria de seguir una dieta baja en grasas con el fin de mejorar el perfil lipídico.

Los organismos y sociedades relacionadas con el estudio de la obesidad y hábitos alimentarios, como la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC), recomiendan un patrón de comidas caracterizado por un desayuno abundante y equilibrado, una comida moderada y una cena ligera. Podemos decir que nuestra población sigue el patrón inverso y característico de nuestro país, que consiste en un desayuno ligero o inexistente en muchos casos, con un almuerzo que varía según las regiones, con una comida copiosa según relata casi la totalidad de nuestra población y una abundante cena, que es la segunda comida más importante del día. Teniendo en cuenta que las recomendaciones en cuanto a la distribución de las comidas que proponen los expertos en nutrición, tienen una base fisiológica de distribución de ingesta y del gasto energético a lo largo del día, no parece ser esta alteración del patrón en nuestra sociedad, una de las causas fundamentales, ya que esta enfermedad es común incluso en los países que siguen por tradición o por recomendación el patrón alimentario recomendado. Además, hay que resaltar que la mitad de nuestra población tiene hábitos de comidas irregulares (no realizar alguna de las comidas principales, picar entre horas), sobre todo en el grupo de obesos de la población general.

Tras el estudio de la frecuencia de consumo de alimentos, se pudieron establecer unos patrones de consumo alimentario diferentes entre la población obesa hospitalaria y la población general, por sexo, así como entre jóvenes y adultos en ambas muestras. Tras el análisis del consumo de alimentos en cada una de las poblaciones y al compararlos con la nueva pirámide de la Alimentación Saludable elaborada por la SENC, que incorpora las bebidas fermentadas de baja graduación alcohólica, debido a que forman parte de la dieta mediterránea y además por los beneficios, fundamentalmente en el perfil lipídico, demostrados en diversos estudios epidemiológicos, principalmente por el consumo moderado de vino tinto (Wu JM et al, 2001; López-Vélez M et al, 2003; Guarda E et al, 2005). En primer lugar, se ha observado que tanto en la población general como en la hospitalaria, su base alimentaria coincide con la Pirámide Alimentaria, es decir, aquellos alimentos que deben consumirse diariamente, como los derivados de los cereales, patatas, verduras, hortalizas, frutas, lácteos y aceite de oliva. Con respecto al segundo nivel

de la Pirámide, los alimentos que deben tomarse alternativamente varias veces a la semana, como legumbres, frutos secos, huevos, pescados y carnes magras, hay que señalar que aunque en general se ajusta a lo recomendado, hay un aumento tanto en población general como hospitalaria, en el consumo de carnes rojas que debería ser ocasional respecto a las carnes magras y sorprende en el caso de la población hospitalaria, ya que cabría suponer que estos pacientes deberían llevar un mayor control y seguir las recomendaciones con mayor interés. Por último, en la cúspide de la pirámide, en la cual se incluyen los alimentos que deben consumirse moderadamente, como carnes grasas, pastelería, bollería, azúcares y bebidas refrescantes, es donde hemos detectado que ambas poblaciones se alejan de las recomendaciones de una alimentación saludable, puesto que el consumo de carnes grasas y la bollería, lejos de ser ocasional, constituyen alimentos de la dieta diaria. Ahora bien, en un análisis más detallado de la situación por sexo y edad, se ha visto que el mayor consumo de carnes grasas se corresponde en los menores de 30 años, con una tendencia a disminuir con la edad, alcanzando el valor mínimo en los mayores de 65 años. Otro tipo de alimento que debe consumirse esporádicamente, son los productos de bollería, en nuestra población se observó una tendencia al aumento de estos productos con la edad. Una posible explicación a esta tendencia, y sobre todo, a la alta media de consumo de estos productos en mayores de 65 años, se pueda explicar porque, con cierta frecuencia, en este grupo de edad se sustituya la cena tradicional por lácteos con bollería, quizás debido a que este grupo de edad tenga poca motivación o dificultades para cocinar y comer, y al final del día resulte más cómodo simplificarlo en este aspecto. Siguiendo con el esquema de la pirámide alimentaria, en la población hospitalaria también se observa un mayor consumo de carnes grasas en los jóvenes, si bien a diferencia de la población general, no se detectó la tendencia al mayor consumo de bollería con la edad, quizás este efecto se deba a que el grupo de población hospitalaria tienen una restricción y mayor control dietético. Existen diferencias por sexo, con un mayor consumo de frutas, verduras, aceite de oliva y de lácteos entre las mujeres. En primer lugar, se podría pensar que debido a las recomendaciones dietéticas que suelen realizarse a las mujeres en Atención Primaria a lo largo de su vida, desde que son jóvenes en época reproductiva, en adultas perimenopáusicas y en mayores para evitar la osteoporosis, la arteriosclerosis y otras enfermedades. En los hombres se halló un mayor consumo de cereales, huevos, fiambres, conservas y frutos secos, alimentos muy relacionados con almuerzos y aperitivos, que son comidas más frecuentes entre la población masculina de nuestro estudio. De acuerdo con nuestros datos, se observa en los jóvenes, un alejamiento de las recomendaciones realizadas por la SENC, detectándose menor consumo de pescado, frutas y verduras, así como un mayor consumo de chocolates y proteínas de origen animal (carne blanca y roja, así como fiambres) (Martínez-González MA et al, 1999; Gutiérrez-Fisac JL et al, 2005). Al diferenciar los sujetos según el IMC, tanto en población general como en la hospitalaria, los individuos con mayor IMC

presentan un patrón alimentario más próximo a las recomendaciones de la pirámide alimentaria, que podría explicarse porque los grupos de mayor IMC, al ser los de mayor riesgo cardiovascular, tienen más controles y revisiones por los servicios médicos o de enfermería para modificar su patrón del estilo de vida y alcanzar las recomendaciones dietéticas. Según datos del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA), apuntan que existe un aceptable consumo de frutas, verduras, aceite de oliva y pescado, sin embargo, el consumo de carnes, platos preparados y bebidas no alcohólicas es alto, mientras que el de legumbres es bajo (MAPA, 2003).

En el análisis comparativo del consumo de alimentos con los resultados de otros estudios, hay que tener en cuenta que la fuente de información sobre el consumo de alimentos en población española se extrae de las hojas de balance alimentario de las encuestas de presupuestos familiares y el panel de consumo alimentario del MAPA, que si bien permiten conocer la tendencia en el consumo de alimentos y nutrientes en nuestro país, sobreestiman el consumo de alimentos y además, no desagregan el consumo de alimentos por grupos de edad, sexo o por otras características demográficas (Serra-Majem L et al, 2003). No obstante, existen datos de información sobre el consumo de alimentos mediante encuestas de consumo de frecuencia de alimentos por comunidades autónomas. En la Comunidad Valenciana existe el estudio de Vioque J y Quiles J (2003) realizado en 1994, si bien, resulta casi imposible comparar nuestros resultados con estos autores por la forma de presentarlos, ya que los datos los ofrecen como consumo de alimentos pero no los presentan como una media semanal total, sino como el porcentaje de individuos que consumen dicho grupo de alimentos menos de una vez por semana, de 1-6 veces por semana, de 1-2 veces por día, de 2-3 veces por día y el porcentaje de los que lo consumen más de 3 veces al día. Siguiendo los datos del estudio Nacional de Alimentación y Nutrición, se ha observado un ligero aumento de la ingesta calórica total entre el período comprendido entre 1990 y 2001 (Regidor E y Gutiérrez-Fisac JL, 2005), esta tendencia se refleja también en el informe de la OMS (WHO, 2004) tanto en países industrializados como en vías de desarrollo. Previendo en este último estudio, que dicha tendencia se mantendrá hasta el año 2015, que junto al incremento del sedentarismo, explicaría en parte, la tendencia al aumento de la obesidad que se ha observado tanto en nuestro país como en el estudio que hemos realizado. Las necesidades energéticas son diferentes según la edad, sexo y la actividad física, no obstante se han establecido unos valores de referencia, fijándose en 2978 kcal/día para el hombre y en 2018 kcal/día para la mujer (Smil V, 2000). En nuestra población hemos hallado unas medias de aporte calórico muy próximas a estas recomendaciones, y a las obtenidas por Vioque J y Quiles J (2003) en el estudio de la Comunidad Valenciana. Sin embargo, en la población hospitalaria se obtuvo una media energética notablemente inferior, hecho puede explicarse por las restricciones energéticas que presenta este

colectivo. Si se intentara explicar la relación entre el aumento del IMC y la edad, teniendo solamente en cuenta la ingesta calórica, existiría una situación paradójica, ya que en diferentes poblaciones, incluida la nuestra, se ha constatado que existe una disminución del aporte calórico con la edad, así pues se podría esperar que el IMC se mantuviera constante o disminuyera en el mejor de los casos con la edad, y la situación que se evidencia en los diversos estudios epidemiológicos es la contraria, es decir, a pesar de la disminución de la ingesta calórica, hay una tendencia al aumento del IMC. No obstante, en esta ecuación de balance energético, habría que tener en cuenta la actividad física, y se sabe que el gasto energético por ejercicio físico disminuye con la edad. Quedaría así resuelta la aparente paradoja, pero la complejidad de la situación requiere que se incluyan los posibles cambios en la expresión genética que se producen a lo largo de la vida (Janzen V et al, 2006).

Por último, con respecto a la composición de nutrientes, nuestros resultados no se pueden comparar con el estudio llevado a cabo por el MAPA, ya que por su forma de recoger la información, permiten conocer la tendencia en el consumo de alimentos y nutrientes en nuestro país, pero presentan la limitación fundamental de que no reflejan el consumo real, ya que los resultados proceden de las hojas de balance alimentario y las encuestas de presupuestos familiares. Según los datos de encuestas de consumo individual en diferentes comunidades autónomas, a partir de los resultados del estudio eVe (Ortega RM et al, 2003), la distribución de los macronutrientes de toda la ingesta energética es similar a la obtenida en nuestro estudio, aún más, en cuanto al tipo de grasa, también la distribución es muy parecida. La ingesta de grasa monoinsaturada hallada en nuestro estudio, nos mantiene dentro del patrón de la dieta mediterránea, caracterizada en este aspecto, por un elevado consumo de grasas monoinsaturadas, procedentes del aceite de oliva. Volviendo al estudio realizado en la Comunidad Valenciana por Vioque J y Quiles J (2003), nuestros valores se acercan mucho a los hallados por estos autores. Por una parte, tanto en el estudio de Vioque J y Quiles J (2003) como en nuestro trabajo, la proporción de macronutrientes se ajusta a las recomendaciones nutricionales para la población española del consenso de la SENC (2001) y se mantiene estable con la edad. Como hemos citado anteriormente, con la edad aumenta el IMC y disminuye la ingesta de calorías; en la población general con el análisis detallado de macronutrientes se ha hallado que esta disminución de calorías ha conllevado una disminución en el consumo de las grasas saturadas y un aumento de las grasas monoinsaturadas; también se observó un incremento de la proporción de proteínas. En el grupo de la población hospitalaria la situación fue diferente, ya que no se ha constatado el menor consumo energético en relación al IMC, además tampoco se observaron cambios en la proporción de macronutrientes. Esto podría ser debido a que esta población está con un control dietético recomendado por el médico en el que se mantienen las proporciones adecuadas.

Para finalizar, analizaremos el consumo de alcohol y el ejercicio físico. El consumo de alcohol moderado se ha incluido como novedad respecto a las otras pirámides alimentarias en la propuesta por la SENC, ya que en las cantidades moderadas se ha asociado con menor riesgo de enfermedad cardiovascular, ahora bien, el consumo de alcohol en exceso se ha asociado con factores de riesgo vascular como la hipertensión arterial o dislipemias. Por estos motivos, es interesante estimar las cantidades y tipo de alcohol consumidos. Volviendo a la Encuesta Nacional de Salud de España, realizada en mayores de 16 años, casi la mitad de la población declara no consumir alcohol habitualmente. En dicha encuesta consideran consumo excesivo de alcohol la ingesta de más de 50 cc/día, situación en la que se encuentran, según sus datos, el 2,4% de la población. Resulta difícil la comparación de los resultados obtenidos en nuestro estudio, ya que según los criterios que hemos seguido, basados en el Boletín Epidemiológico Semanal de 1997, el rango de bebedor moderado, incluye los 50 cc diarios que mencionan en la Encuesta Nacional, pero también niveles inferiores (175 cc/semanales). En segundo lugar, porque las fuentes de información de la Encuesta Nacional utiliza las encuestas de presupuestos familiares del Instituto Nacional de Estadística y el panel de consumo alimentario del MAPA, y en nuestro estudio y en el llevado a cabo por Vioque J y Quiles J (2003) en la Comunidad Valenciana, es una pregunta directa del consumo de bebidas alcohólicas. Así pues, según nuestros datos, el 6,6% de la población general y un 4% de la hospitalaria presentan un consumo de alcohol moderado a excesivo. Al analizar la media de alcohol puro consumido diariamente en población general, se observó un consumo muy similar al detectado por Vioque J y Quiles J (2003), siendo muy superior el consumo en los varones respecto a las mujeres en ambas poblaciones, y menor en la muestra hospitalaria respecto a la población general. En el contexto internacional, España presenta un consumo de alcohol muy próximo a la media europea (Regidor E y Gutiérrez-Fisac JL, 2005). Ahora bien, estos datos se refieren al consumo de alcohol puro, y desde el punto de vista epidemiológico, social y tóxico, convendría presentarlo por tipo de bebida alcohólica, así pues sería muy interesante el dato del consumo de otras áreas europeas según el tipo de bebida y no sólo con el consumo total de gramos o centímetros cúbicos de alcohol (Regidor E y Gutiérrez-Fisac JL, 2005), puesto que los mayores beneficios para la salud, se han descrito para el vino tinto. En las dos poblaciones que hemos analizado en nuestro trabajo, la bebida alcohólica más consumida entre semana es el vino tinto, seguido de la cerveza, lo que también concuerda con el patrón de la dieta mediterránea.

El ejercicio físico es otro de las recomendaciones incluidas en la pirámide de la SENC. La práctica de ejercicio físico, no parece que realizado de forma aislada tenga un papel importante en la pérdida de peso (Garrow JS y Summerbell CD, 1995), no obstante el gasto energético diario resulta esencial para compensar el posible desequilibrio entre ingesta calórica y calorías consumidas. Según los

resultados de la Encuesta Nacional de Salud llevada a cabo entre 1997 y 2001, hay una reducción de la actividad física tanto en el trabajo como en el tiempo de ocio en población infantil y adulta. La relación entre la actividad física y la salud se ha puesto de manifiesto en diversos estudios (Thompson PD et al, 2003; Elosua R, 2005), y además la actividad física tiene un papel fundamental en la prevención y control del peso corporal (Fogelholm M y Kukkonen-Harjula K, 2000). Así pues, el estudio de la actividad física en nuestro trabajo, está plenamente justificado por varias razones, como factor beneficioso junto con la dieta para regular el peso corporal, y también como componente fundamental en el tratamiento de la obesidad, ya sea por el gasto energético que conlleva y por sus indudables efectos beneficiosos sobre el estado de ánimo. España figura entre los países con una mayor inactividad física en adultos con respecto al resto de países europeos (WHO, 2004). Los datos de actividad física muestran que sólo cerca del 40% de la población de más de 16 años realiza una actividad física o deporte, tanto a nivel nacional como en la Comunidad Valenciana (Regidor E y Gutiérrez-Fisac JL, 2005; Vioque J y Quiles J, 2003). En nuestro trabajo los resultados obtenidos son muy similares a los referidos por estos estudios, si bien, hay que señalar las diferencias de lo que se considera actividad física en cada una de las encuestas, ya que en la encuesta de Regidor E y Gutiérrez-Fisac JL (2005) se refiere a la actividad física a partir de una pregunta cerrada con 4 opciones según la frecuencia de realización de ejercicio físico, pero sin diferenciar los tipos de deportes, y Vioque J y Quiles J (2003) realizan un registro de actividad física mediante una lista cerrada de varios ejercicios distribuidos en 4 grupos, mientras que en nuestro cuestionario reflejamos en una pregunta abierta, tanto el tipo de ejercicio como el tiempo y frecuencia de realización, para cuantificar la actividad física y posterior clasificación de los tipos de deportes según la intensidad o el consumo energético. Así pues, estas diferencias metodológicas en la estimación del ejercicio físico, no permiten que podamos comparar adecuadamente los resultados con estas poblaciones y simplemente realizar una aproximación a estos trabajos. Además, en nuestro estudio se observó que aquellos que realizaban una actividad física, en su mayoría hacían un deporte de bajo consumo energético, siendo más frecuente en el grupo de obesos. Al cuantificar la actividad física realizada en METs y al distribuir la población según los quintiles de actividad física en METs (Hu FB et al, 1999), destaca el sedentarismo principalmente en el grupo de las mujeres y en aquellos individuos con obesidad, siendo más habitual en la población hospitalaria, lo cuál se podría explicar por la dificultad física de realizar ejercicio en los pacientes con obesidades severas al presentar deficiencias en la movilidad y problemas osteoarticulares, principalmente en los miembros inferiores (Hart DJ y Spector TD, 1993; Luengo-Fernández E et al, 2005). La inactividad física es más frecuente en el sur, Levante y en las comunidades insulares, este patrón coincide en líneas generales con la distribución de la obesidad en España (Regidor E y Gutiérrez-Fisac JL, 2005).

5.2 Discusiones de cada uno de los polimorfismos

Desde el punto de vista de la genética médica se van a poder diagnosticar un gran número de enfermedades monogénicas y de cromosomopatías. Al conocer la predisposición genética se podrá reducir el riesgo y prevenir la enfermedad modificando aquellos factores que interaccionen en su desarrollo. Por ello, el estudio de los principales polimorfismos en los genes candidatos al desarrollo de las patologías será uno de los pasos para el avance de la genética médica.

En esta sección, se presenta la discusión individualizada de cada uno de los genes estudiados de acuerdo con el orden de presentación en esta tesis según la clasificación de funcionalidad establecida en el apartado de obesidad poligénica humana: las variantes genéticas involucradas en la regulación del gasto energético (LPL Hind III, LPL Ser447Stop, UCP1 -3826A/G, UCP2 -866G/A, y RB3 Trp64Arg), las variantes genéticas relacionadas en la regulación de la ingesta de nutrientes (Ghrelin Arg51Gln, Lep -2548G/A, y RLep Q223R), las variantes genéticas implicadas en la adipogénesis (PLIN 6209T/C, PLIN 11482G/A, PLIN 13041A/G, PLIN 14995A/T, PPARGC1 γ +1564G/A, PPARGC1 γ +2962A/G, y PPARG Pro12Ala), y los polimorfismos en genes implicados en trastornos asociados con la obesidad (ApoE, CETP TaqIB, y LH -514C/T).

5.2.1 Discusión de las variantes genéticas involucradas en la regulación del gasto energético

5.2.1.1 LPL Hind III

La variante LPL Hind III en el intrón 8 del gen *LPL* ha sido estudiada en diversas poblaciones, el grupo de Humphries SE (1998) sugiere un posible gradiente norte-sur en Europa, con una prevalencia del alelo H+ desde 0,75 en países del Norte a 0,62 en el Sur. Similares prevalencias se han observado en otras poblaciones no europeas: en California (EEUU), en población canadiense de la zona de Québec, así como en población americana de origen nordeuropeo y de origen hispano (Larson I et al, 1999; Vohl MC et al, 1995; Ahn YI et al, 1993). En el presente trabajo, la prevalencia de esta variante tanto en la población de Atención Primaria como en la población hospitalaria estuvo en el rango superior europeo. En nuestro país, en un trabajo realizado por Senti M et al (2000) en una

pequeña muestra de mujeres del estudio REGICOR de Gerona se obtuvo una frecuencia del alelo H⁺ de 0,686, que coincide con la hallada por Vohl MC et al (1995) en población canadiense. El gradiente norte-sur descrito por Humphries SE et al (1998) no resulta tan claro con la frecuencia que acabamos de describir y con la hallada por Proenza AM et al (2000) en población turca en la que se halló una frecuencia alélica de 0,78, como en los países del norte de Europa.

La forma alélica LPL Hind III H⁻ se asocia con mayor actividad de la lipoproteinlipasa (Hallman DM et al, 1999), por lo tanto, los individuos con mayor actividad de esta enzima presentarían menores niveles de lípidos plasmáticos. De acuerdo con esta premisa podemos observar en los diferentes estudios como el alelo H⁻ se asocia con un mejor perfil lipídico. No obstante, los diferentes trabajos realizados para establecer asociación de esta variante genética con las diferentes fracciones lipídicas, ofrecen resultados heterogéneos. En el trabajo de Heizmann C et al (1991) el alelo H⁺ se asocia con mayores niveles de colesterol total, pero también de HDL, y no con los niveles de triglicéridos en población caucásica norteamericana, en cambio el trabajo llevado a cabo por Larson I et al (1999) muestra una asociación del alelo H⁺ con mayores niveles de colesterol total y LDL, solamente en el grupo de mujeres, sin observar diferencias en los niveles de HDL o TG. En otros trabajos, se observa una hipertrigliceridemia en relación al alelo H⁺ en una población francesa, pero sólo en el grupo de mujeres (Jemaa R et al, 1995), en contraposición a lo observado por Vohl MC et al (1995) en población caucásica canadiense, asociándose el alelo H⁺ con un aumento de niveles de triglicéridos en varones en relación con la obesidad abdominal. El genotipo H⁺H⁺ se asoció con mayores niveles de TG plasmáticos tanto en hombres como en mujeres de norteamérica ya sean de origen nordeuropeo como de origen hispano, además se observaron menores niveles de colesterol HDL en los H⁺H⁺ (Ahn YI et al, 1993). El estudio EARS, que incluye 14 países europeos, halló una asociación del alelo H⁻ con menores niveles de triglicéridos y con menor riesgo de infarto de miocardio, aunque este efecto parece estar modulado por el alelo 447Stop de la variante LPL Ser447Stop (Humphries SE et al, 1998). En el estudio REGICOR, en el grupo de mujeres, encontraron que las homocigotas H⁺H⁺ tenían mayores concentraciones de TG respecto a las portadoras H⁻; además las diferencias de trigliceridemia en las homocigotas H⁺H⁺ fue mayor en aquellas mujeres con mayor índice cintura cadera (Senti M et al, 2000). En este mismo estudio, se observó una menor concentración de HDL en las mujeres H⁺H⁺ y la mayor obesidad abdominal. Así pues, parece ser que el efecto del alelo H⁺ tiene relación con la obesidad abdominal, es decir, hay más probabilidad de que se observe este efecto en poblaciones obesas (Vohl MC et al, 1995; Senti M et al, 2000). El grupo de Ranganath LR (2001), demostró que tras la ingesta oral de carbohidratos y grasa, la actividad total de la LPL es menor en sujetos delgados, mientras que en los sujetos obesos se presentaron mayores niveles de TG respecto a los delgados, con una diferente actividad de la LPL

postingesta entre el grupo de obesos y delgados. Posiblemente, esta menor actividad en delgados sea el motivo por el cuál en nuestra población de Atención Primaria no encontramos asociación de la variante LPL Hind III con ningún parámetro antropométrico ni lipídico, mientras que en la población de obesos hospitalarios se mostraron algunas asociaciones con dicha variante.

En referencia a la relación de este polimorfismo con el peso corporal en la población hospitalaria, observamos en el grupo de las mujeres un mayor peso en las homocigotas H- frente a las portadoras del alelo H+, que se tradujo en un mayor IMC, mayor perímetro de cintura y de cadera, aunque sin alterar el índice cintura/cadera. Además, en esta misma población había una mayor prevalencia de homocigotos H-H- en los obesos mórbidos que en aquellos obesos con un IMC < 40 kg/m². El riesgo de obesidad mórbida de los homocigotos H-H- pudo observarse en toda la población, pero en el análisis ajustado por el sexo y la edad se perdió la significación estadística. Los estudios que analizan este polimorfismo y variables antropométricas son escasos y muestran resultados contradictorios (Perez F et al, 1997; Guo X et al, 2000; Jemaa R et al, 1995). En el grupo de Jemaa R señalan que estos resultados contradictorios hallados en distintas poblaciones puedan deberse a las interacciones entre genes, a diferencias hormonales entre sexos que daría lugar a una mayor actividad LPL en mujeres, entre otras interacciones.

En contraposición a lo observado en población norteamericana por Ahn YI et al (1993) y europea por Jemaa R et al (1995), en el total de nuestra población hospitalaria, hallamos mayores niveles plasmáticos de HDL en los homocigotos H+H+ frente a los portadores del alelo H-. Esta diferencia con los mencionados estudios, quizás sea debida a la dieta, ejercicio, cambios del estilo de vida y fármacos pautados a esta población de obesos hospitalarios. Además en el grupo de las mujeres se observó un aumento de triglicéridos con la presencia del alelo H+ y los portadores del alelo H-. Por otra parte, en el total de la muestra, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de triglicéridos, cuando se realizó el análisis mediante regresión logística para estimar el riesgo de dislipemia, se obtuvo que los homocigotos H-H- presentaron un efecto protector frente a la hipertrigliceridemia tanto en su forma cruda como en la ajustada por las variables edad, sexo, IMC, actividad física, consumo de alcohol y tabaco, por lo que se observa la asociación de H+ con mayores concentraciones de TG como se ha evidenciado en otras poblaciones, sobre todo en aquellos con obesidad (Ahn YI et al, 1993; Jemaa R et al, 1995; Vohl MC et al, 1995; Senti M et al, 2000).

5.2.1.2 LPL Ser447Stop

La lipoproteína lipasa (LPL) es la responsable de la hidrólisis extra-hepática de los triglicéridos. Esta enzima se encuentra en los adipocitos y los polimorfismos que codifican dicha proteína se han relacionado con la diabetes mellitus, obesidad y dislipoproteinemias. El gen que codifica la LPL se encuentra localizado en la región 8p22, y el polimorfismo funcional Ser447Stop en el exon 9 parece tener un papel clave en el metabolismo lipídico y glucídico (Jemaa R et al, 1995).

La frecuencia del alelo 447Ser es homogénea para la población europea y en aquellas que tienen una población emigrante predominantemente europea se obtuvieron prevalencias de este polimorfismo muy similares (Garenc C et al, 2000; Wung SF et al, 2006; Ukkola O et al, 2001; Groenemeijer BE et al, 1997; Stocks J et al, 1992; Skoglund-Andersson C et al, 2003; Komurcu-Bayrak E et al, 2007). La frecuencia hallada en nuestras dos poblaciones es también similar a la referida en los trabajos anteriores. Sin embargo, la frecuencia de este polimorfismo desciende en poblaciones de origen asiático (Liu A et al, 2004; Wang G et al, 2007).

Los portadores del alelo 447Stop presentan en comparación con la variante 447Ser, moléculas de LPL normales y estables, una mayor secreción de LPL y una mayor actividad enzimática LPL (Zhang H et al, 1996; Groenemeijer BE et al, 1997). Debido a ese aumento de actividad de la LPL se puede presentar en los individuos un aumento plasmático de colesterol HDL y un descenso de triglicéridos. Así pues, podemos observar estos efectos en diversos estudios en países europeos o con población de origen europeo, en las cuales el alelo 447Stop se asocia con mayores niveles de HDL (Kuivenhoven JA et al, 1997). En el estudio REGRESS y como consecuencia de la mayor actividad de la LPL, los autores observaron en los portadores 447Stop mayores niveles plasmáticos de colesterol HDL y menores niveles de triglicéridos, por lo que esta variante sería factor protector frente al desarrollo de la arteriosclerosis (Groenemeijer BE et al, 1997). Estos mismos resultados se han observado en población asiática (Liu A et al, 2004). El grupo de Skoglund-Andersson C et al (2003) fue el primero que demostró un aumento del 60% en la actividad de la LPL circulante en plasma de los portadores del alelo 447Stop y observaron no sólo la asociación de esta variante con un incremento de HDL y un descenso de triglicéridos, sino que además detectaron partículas LDL de mayor tamaño. En otras poblaciones inglesas y norteamericanas con participantes del estudio HERITAGE, también se observó este efecto protector frente a la hipertrigliceridemia, pero esta variante no se pudo asociar a la obesidad (Stocks J et al, 1992; Garenc C et al, 2000), ni tampoco en nuestra población de Atención Primaria. No obstante al analizar los parámetros bioquímicos se observó una menor concentración plasmática de colesterol total y LDL en los hombres

portadores de la variante 447Stop. En los trabajos que han estudiado la relación de este polimorfismo con los niveles de LDL, sí se halló un mayor tamaño de las LDL en los sujetos 447Stop (Skoglund-Andersson C et al, 2003), con discordancia respecto a las concentraciones, ya que la mayoría de estudios no observaron ninguna asociación. Ahora bien, el grupo de Wung SF (2006) también encontraron, además del descenso de TG, un menor nivel de LDL como el observado en los hombres de nuestra población general; sin embargo, en población turca se asoció esta variante con mayores niveles de LDL (Komurcu-Bayrak E et al, 2007). En el total de la muestra, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de TG, al analizar mediante regresión logística el riesgo de dislipemias, se obtuvo que la isoforma 447Stop presentó un efecto protector frente a la hipertrigliceridemia tras el ajuste por edad, sexo, IMC, actividad física, consumo de alcohol y tabaco, en concordancia con los resultados obtenidos en otros estudios. Respecto a nuestra población hospitalaria no se asoció la variante LPL Ser447Stop con ningún parámetro antropométrico. Los hombres obesos portadores de la variante 447 Stop presentaron mayores niveles de HDL respecto a los homocigotos Ser447Ser. Tanto los hombres como las mujeres portadores de esta variante presentaron menores niveles de TG plasmáticos, como se había aportado en otras poblaciones, si bien en nuestro caso no llegaron a alcanzar diferencias estadísticamente significativas, por lo tanto, también en nuestra población de obesos se observó la tendencia reflejada en otros estudios.

La relación de este polimorfismo con la glucemia ha sido estudiada por diversos autores (Ukkola et al, 2001; Komurcu-Bayrak E et al, 2007; Wang G et al, 2007), que han descrito un aumento de los niveles de insulina basal en relación con la resistencia a la insulina en los portadores 447Ser, aunque no han aportado información acerca del mecanismo que podría subyacer. En población turca se describieron mayores niveles de glucemia basal en los portadores 447Ser, pero solamente en población no fumadora (Komurcu-Bayrak E et al, 2007). Además, esta variante ha sido asociada con una menor respuesta a antidiabéticos orales de la familia de las glitazonas (Wang G et al, 2007), por lo que parece ser que este gen está relacionado con el metabolismo glucídico o con el desarrollo de la diabetes mellitus. En la bibliografía actual no se observan apenas trabajos de este polimorfismo con la diabetes, y como comentan Ukkola O et al (2001) esta relación debería ser investigada en mayor profundidad. En nuestro trabajo, al intentar replicar los resultados obtenidos por estos autores, no observamos ninguna asociación entre la glucemia basal y este polimorfismo en la población general. Ahora bien, en la población hospitalaria se estableció un mayor riesgo de DM y esta variante, pero no con los niveles de glucemia basal. Esta posible relación con la diabetes podría ser explicada por la acción reguladora de la LPL sobre la acumulación y metabolismo de los triglicéridos, especialmente a nivel abdominal pudiendo jugar un papel en la resistencia insulínica.

5.2.1.3 UCP1 -3826A/G

El gen de la UCP1 en humanos se expresa en el tejido adiposo marrón y se han descrito varios polimorfismos relacionados con un mayor riesgo de obesidad como la variante -3826 A/G en el promotor de la UCP1 en población europea (Clement K et al, 1996; Dalgaard LT y Pedersen O, 2001) y en población femenina australiana (Heilbronn LK et al, 2000), o con mayor riesgo de diabetes mellitus en población japonesa como la variante Met229Leu (Mori H et al, 2001), aunque algunos estudios no observan ninguna asociación de varios polimorfismos de dicho gen con la obesidad y diabetes, como el trabajo del grupo de Urhammer SA (1997) en 380 jóvenes daneses, tampoco en el estudio del grupo de Schäffler A (1999) con la variante -3826G/A en más de 1000 individuos adultos de población alemana.

Las frecuencias alélicas del polimorfismo UCP1 -3826A/G son muy homogéneas en numerosos estudios europeos, así como en países con población principalmente de origen europeo como Canadá o Australia (Cassard-Doulcier AM et al, 1996; Fumeron F et al, 1996; Clément K et al, 1996; Schäffler A et al, 1999; Proenza AM et al, 2000; Evans D et al, 2001; Zietz B et al, 2001; Oppert JM et al, 1994; Heilbronn LK et al, 2000). La frecuencia alélica hallada en nuestras dos poblaciones es muy similar a la obtenida en los estudios mencionados.

En los hombres de la población de Atención Primaria de nuestra población, hallamos, sólo en el grupo de hombres, que los homocigotos GG tenían un mayor peso en comparación con los portadores A. En la población hospitalaria, no encontramos esa diferencia en cuanto al peso según el polimorfismo, pero observamos que los homocigotos GG de ambos sexos presentaron una menor talla, por lo tanto el IMC de los GG fue mayor, si bien sin diferencias estadísticamente significativas. Así pues, en ambas poblaciones se observa la tendencia a un mayor peso o IMC en los homocigotos GG, como describieron Clement K et al en población francesa así como en población canadiense de origen francés (Clément K et al, 1996; Oppert JM et al, 1994).

Es interesante señalar que en nuestro trabajo cuando estudiamos la variación del peso en función de la composición corporal, encontramos que el incremento de peso, en las mujeres de la población hospitalaria, se debía fundamentalmente a un aumento de la masa magra. Por tanto, habría que confirmar si en otras poblaciones el incremento de peso descrito en relación a dicho polimorfismo se debe también al aumento masa magra, lo que modificaría el supuesto efecto nocivo a uno beneficioso.

Por la correlación que existe entre el aumento del peso corporal y las dislipemias, llevamos a cabo el estudio de este polimorfismo asociado con obesidad, en relación al aumento de los lípidos plasmáticos. Hallamos resultados concordantes con los aportados por otros estudios, y no hallamos diferencias en los valores lipídicos analizados (Clément K et al, 1996; Schäffer A et al, 1999; Evans D et al, 2001), aunque Proenza AM et al (2000) observaron mayores niveles de colesterol total en sujetos obesos homocigotos para esta variante.

Existe una gran disparidad en los resultados aportados por diferentes investigadores respecto al riesgo de diabetes o a los niveles de glucemia en relación a esta variante. Por una parte el grupo de Clément K apunta un posible efecto protector del alelo G frente a la diabetes en población francesa, asociando el alelo G con una menor prevalencia de diabetes, por otra parte, Schäffer A et al, no observaron ninguna asociación con los niveles de glucemia basal ni con el riesgo de DM, y por último Heilbronn LK et al hallaron en mujeres australianas portadoras del alelo G mayores niveles de glucemia basal, así como una mayor prevalencia de este polimorfismo entre diabéticas (frecuencia alélica 0,33) (Schäffer A et al, 1999; Zietz B et al, 2001; Heilbronn LK et al, 2000). Siguiendo esta última tendencia mencionada y, aunque los valores de la glucemia basal en ayunas se mantuvieron sin diferencias, en nuestra población de Atención Primaria, al estudiar el riesgo de padecer diabetes mellitus, se observó un mayor riesgo en el grupo de las mujeres portadoras del alelo G, incluso tras ajustar por edad, IMC, perímetro abdominal y tiempo de ejercicio físico realizado. Los resultados que obtuvimos en el análisis de la población hospitalaria, concuerdan con los resultados de Clement K (1996), procedentes también de una muestra de obesos mórbidos. Las mujeres homocigotas GG de la población hospitalaria presentaron menor glucemia basal, aunque sin observarse diferencias respecto al riesgo de diabetes. Tras estos resultados y según la bibliografía, el alelo G podría conferir un mayor riesgo de diabetes en población normopeso y sin embargo, en población con obesidad mórbida puede tener un efecto protector frente a la diabetes, tal vez porque hemos observado que el incremento de peso del alelo G en esta muestra se debe principalmente a masa magra y no a grasa. Esta relación entre la diabetes y este gen podría explicarse debido a que la expresión de la UCP 1 en el tejido adiposo marrón podría regular fisiológicamente la inducción de insulina (Teruel T et al, 1998), pudiendo tener un papel en el desarrollo de la diabetes, pero alguna interacción gen-gen o gen-ambiente posiblemente sea la causante de los resultados divergentes para el polimorfismo -3826 A/G entre las distintas poblaciones.

5.2.1.4 UCP2 -866G/A

La proteína mitocondrial desacoplante tipo 2 se expresa en diversos tejidos y tiene un papel relevante en el metabolismo lipídico y en el balance energético y con la secreción insulínica (Dalgaard LT y Pedersen O, 2001). En la UCP-2 el polimorfismo descrito por el grupo de Esterbauer H en el 2001, el -866 G/A en la región del promotor, ha sido asociado con menor riesgo de obesidad y de diabetes mellitus tipo 2 en individuos obesos, siendo el alelo A protector frente a estas dos enfermedades (Krempler F et al, 2002; Wang H et al, 2004).

Las frecuencias alélicas del polimorfismo UCP2 -866G/A son homogéneas en poblaciones europeas (Esterbauer H et al, 2001; Le Fur S et al, 2004), aunque el grupo de Esterbauer H (2001) observó una mayor prevalencia del alelo A entre los individuos obesos. La frecuencia alélica hallada en nuestras dos poblaciones es muy similar a la obtenida en los estudios mencionados, sin observar diferencias entre obesos y no obesos. Sin embargo, la frecuencia del alelo A fue mayor en población asiática frente a la europea (Yamasaki H et al, 2006).

Se ha descrito una menor prevalencia del genotipo AA población obesa frente a no obesa (Esterbauer H et al, 2001), que no hemos encontrado en nuestras poblaciones. Además, en los hombres de la población general, se observa un aumento de peso en los homocigotos AA respecto a los GG, aunque los AA presentaron más altura, por lo que no afectó al IMC. No se observaron diferencias en las medias antropométricas ni bioquímicas entre los distintos genotipos de la UCP2 en la población hospitalaria, probablemente las escasas diferencias observadas en la población general se pierdan en los individuos con obesidad al ser fenotípicamente más homogéneos. Al realizar el análisis de composición corporal, los portadores del alelo G mostraron un mayor porcentaje de grasa respecto a los homocigotos AA, por lo que sí aprecia el riesgo de mayor obesidad descrito por el grupo de Esterbauer H (2001) para este polimorfismo.

Con relación a los parámetros bioquímicos, se observa en los varones de la población general un aumento de HDL en los homocigotos AA respecto a los portadores del alelo G, no está descrito en la bibliografía (Le Fur S et al, 2004). Por el contrario, estas diferencias no se encontraron en la población hospitalaria. Al estudiar el riesgo de hipertrigliceridemia, hallamos que los portadores del alelo A presentan menor riesgo de padecerla, un efecto protector tras el ajuste por sexo, edad, IMC, ejercicio físico así como el consumo de alcohol y tabaco. El grupo de Le Fur S (2004) también describió en una población de niños obesos que los homocigotos AA presentaban menor lipidemia, confirmando el efecto protector del polimorfismo -866 G/A de la UCP2 frente a dislipemias en población obesa.

5.2.1.5 RB3 Trp64Arg

Desde su descripción por Walston et al (1995) en población de indios Pima, este polimorfismo ha sido estudiado en diversas poblaciones con una prevalencia muy diversa. No obstante, esta variante parece que presenta efectos poco relevantes en relación con el IMC, diabetes o dislipemias en poblaciones de origen muy diverso (Ueda K et al, 1997; Lin SY et al, 1999; Sheu WH et al, 1999; Tchernof A et al 1999; Buettner R et al, 1998), si bien, Pulkkinen A et al (1999) observaron en población finesa una asociación de esta variante con el desarrollo de diabetes y de enfermedad coronaria. Aunque Urhammer SA et al (1996) hallaron un efecto recesivo de los homocigotos 64Arg entre la lipidemia y variables antropométricas. En nuestra población encontramos que los sujetos portadores de esta variante presentan mayor IMC, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. El mismo resultado obtuvo Silver K et al (1997) en población mexicana, con un mayor IMC en los portadores de esta variante, también como en nuestro caso, sin alcanzar la significación estadística. El grupo de Urhammer SA (1996) sugieren en su estudio en jóvenes daneses que el efecto de mayor IMC, sólo se observa en los homocigotos Arg64Arg.

La distribución mundial de la frecuencia alélica de la variante Trp64Arg es heterogénea, observándose la mayor frecuencia entre los esquimales de Alaska y los indios Pima (Walston et al, 1995; Biery AJ et al, 1997). Las poblaciones asiáticas también presentan una alta prevalencia respecto a las poblaciones predominantemente caucásicas (Higashi K et al, 1997; Kawamura T et al, 1999; Ueda K et al, 1997; Sheu WH et al, 1999; Lin SY et al, 1999), observándose una menor prevalencia en poblaciones originariamente de emigrantes europeos (Kurabayashi T et al, 1996; Tchernof A et al, 1999; Silver K et al, 1997). Dentro del continente europeo la frecuencia del alelo 64Trp parece presentar un gradiente Norte-Sur, siendo más alta en los países nordeuropeos (Clement K et al, 1995; Buettner R et al, 1998; Benecke H et al, 2000; Proenza AM et al, 2000; Evans D et al, 2001), aunque algunos trabajos presentan resultados discordantes en cuanto a la tendencia de este posible gradiente (Widén E et al, 1995; Urhammer SA et al, 1996; Pulkkinen A et al, 1999). En nuestras dos poblaciones analizadas, y coincidiendo con un estudio previo de población laboral de Valencia (Corella D et al, 2001), la frecuencia alélica hallada es inferior al resto de países europeos.

En la población de Atención Primaria de nuestro estudio, no se observaron diferencias antropométricas en hombres ni en mujeres portadores del alelo 64Arg, tampoco hubo diferencias en relación a los parámetros bioquímicos estudiados ni en el desarrollo de diabetes. Al determinar la prevalencia del alelo 64Arg en la población hospitalaria se detectó que ésta fue mayor en los individuos con un IMC

entre 35-40 kg/m² que aquellos obesos con IMC < 35 kg/m², a su vez la prevalencia fue mayor entre los sujetos con un IMC > 40 kg/m². También Kurabayashi T et al (1996) detectaron en población australiana una mayor prevalencia del alelo 64Arg en los sujetos con un IMC ≥ 27 kg/m² al compararlo con los individuos con normopeso, diferencias muy similares a las observadas en sujetos con obesidad mórbida de nuestra población hospitalaria. Además, Kurabayashi T et al encontraron diferencias de IMC en los portadores de esta variante y los homocigotos no mutados. En el análisis de regresión logística de la población hospitalaria hallamos mayor riesgo de obesidad mórbida en los portadores del alelo A, pero sin llegar a alcanzar significación estadística tras el análisis ajustado por edad y sexo. No se observaron diferencias en los parámetros bioquímicos, ni en hombres ni en mujeres, aunque algunos estudios en diferentes poblaciones señalan la relación de este polimorfismo con el desarrollo de diabetes tipo 2, ya sea por aumento de la glucemia basal o por alteraciones en la resistencia insulínica (Widen E et al, 1995; Silver K et al, 1997; Kawamura T et al, 1999). Posiblemente esta variante tenga un efecto significativo en el peso, diabetes o dislipemias según el grado de obesidad de los sujetos, si se presenta en homocigosis como sugieren Urhammer SA et al (1996), o que presente interacciones con otros genes que determinen el desarrollo de la obesidad, genes candidatos como la *LPL* o la *UCPI* (Proenza AM et al, 2000; Corella D et al, 2001).

5.2.2 Discusión de las variantes genéticas relacionadas en la regulación de la ingesta de nutrientes

5.2.2.1 Ghrelina Arg51Gln

Desde que el polimorfismo Arg51Gln o G346A fue identificado en el exón 2 de la secuencia correspondiente a la preproghrelina por Ukkola O et al en el 2001 en obesos y en ningún sujeto con normopeso, algunos estudios han mostrado la baja prevalencia de este polimorfismo en otras poblaciones. Hinney A et al (2002) observaron una prevalencia del 3,2% en heterocigosis en sujetos normopeso y del 3,3% en obesos de una población de estudiantes de Alemania, prevalencia muy similar a la obtenida en nuestra población general (3,8% en heterocigosis), sin obtener ningún homocigoto del alelo 51Gln en ninguna de las dos poblaciones. Posteriormente Wang HJ et al (2004) identificaron una prevalencia mayor, 6,3% en niños obesos de una muestra de Suecia y ningún caso en los controles, aunque el grupo de Vivenza D (2004) observó una frecuencia alélica menor (0,011) en niños con obesidad y sobrepeso de Italia. Steinle NI et al (2005) obtuvieron una baja frecuencia alélica de 51Gln (0,03) sin hallar ningún homocigoto en una muestra de familias Amish de Norteamérica. Recientemente, en una muestra de más de 2000 individuos procedentes de siete países europeos (Alemania, Austria, Francia Eslovenia, España, Italia y Reino Unido) se obtuvo una frecuencia del alelo 51Arg del 99% tanto en los grupos de anorexia y bulimia nerviosa como en el grupo control (Cellini E et al, 2006). En nuestro trabajo se ha obtenido una baja prevalencia de 51Arg como en el trabajo del grupo de Cellini E, estimándose para la población de Atención Primaria una frecuencia para el alelo 51Arg de 0,981 y para el alelo 51Gln de 0,019, y en la población hospitalaria no se halló ninguna variabilidad genética para el polimorfismo Ghrelina Arg51Gln.

Aunque diferentes estudios han analizado la posible asociación del gen de la ghrelina y el fenotipo de obesidad (Ukkola O et al, 2001), ninguno ha observado en una muestra amplia una asociación entre la variante Arg51Gln y la obesidad (Vivenza D et al, 2004; Choi HJ et al, 2006; Steinle NI et al, 2005). Tampoco en nuestra población general observamos ninguna asociación de la variante 51Gln con las medidas antropométricas analizadas en este trabajo.

Aunque el gen de la ghrelina parece regular la ingesta al aumentar el apetito y la ingesta energética a corto plazo (Wren AM et al, 2001), no observamos ninguna asociación de este polimorfismo con ningún patrón dietético en nuestra población, y aunque el grupo de Cellini E (2006) tampoco le asoció un patrón de anorexia o bulimia, sí detectó un haplotipo de tres polimorfismos del gen de la ghrelina con

mayor riesgo para bulimia nerviosa, apuntando que este polimorfismo no tenga un efecto independiente para modificar el patrón alimentario o hábitos alimentarios y dependa de la interacción con otras variantes u otros genes relacionados con la ingesta alimentaria. Además, la baja prevalencia de la variante mutada hace necesaria una mayor muestra para poder estudiar su interacción con otros polimorfismos.

En la bibliografía actual no se encuentra ninguna asociación entre el polimorfismo Arg51Gln con los niveles de lípidos plasmáticos, aunque existen otras variantes descritas en el gen de la ghrelina que se asocian a menores niveles de colesterol HDL plasmático en población coreana (Choi HJ et al, 2006). Pese a no observarse diferencias en las medidas bioquímicas en relación a este polimorfismo en nuestra población de Atención Primaria, tras el ajuste por todas las posibles variables de confusión, se detectó que la variante 51Gln tiene un efecto protector frente a la dislipemia (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia). El grupo de Steinle NI (2005) también encontró que los portadores de 51Gln presentan menores niveles de leptina plasmática, así como una menor prevalencia de síndrome metabólico, en una muestra de familias norteamericanas. Por lo tanto, habría que realizar este análisis en otras poblaciones para estudiar la posible asociación de esta variante y el riesgo de dislipemia o síndrome metabólico.

5.2.2.2 Lep -2548G/A

Desde que en 1994 se consiguiera clonar el gen *ob* y posteriormente su producto, la leptina, se han realizado múltiples estudios respecto a esta proteína. El grupo de Mammès O et al (1998) identificó y describió 8 polimorfismos en una muestra de obesos de Francia, destacando entre ellos el -2548G/A al asociarse el alelo A con mayores niveles de leptina y con menor pérdida de peso tras ser sometidos a dieta. Posteriormente en el 2000, el mismo grupo de trabajo describió una mayor frecuencia del alelo G en sujetos con sobrepeso, por lo que el alelo A parece tener un efecto protector frente a la obesidad al ser más frecuente entre individuos con normopeso. Los autores sugerían que de confirmarse el efecto fenotípico, ello significaría que el cambio G>A podría estar situado en una región reguladora o bien que estuviese en desequilibrio de ligamiento con mutaciones localizadas en zonas aún no estudiadas y consideran que lo más probable es que las variaciones descritas tuvieran más importancia en la respuesta al ambiente nutricional que en el inicio (onset) de la obesidad. También menciona el autor la posible confusión que puede llevar la variante -2548G/A, ya que erróneamente ha sido también designada como -2549C/A. Li WD et al en 1999 estudiaron la región promotora, con el fin de encontrar nuevos polimorfismos relacionados con

obesidad, debido a que anteriores estudios habían puesto de manifiesto la poca probabilidad de que las variaciones en la región que codifica para la leptina fueran la causa de la obesidad. Realizaron a cabo un estudio en casos y controles, en mujeres que incluía población caucásica y afroamericana, entre las cuales había una gran diferencia de BMI (obesos mórbidos: $IMC > 40$ y controles: $IMC < 27$), y siendo los obesos ligeramente mayores que los controles. Una de las variaciones localizadas, situada en la posición -2548 G/A, fue estudiada como si fuese diferente de la descrita por Mammès O et al en 1998, siendo en realidad la misma variante (Mammès et al 2000). La frecuencia alélica de ambos estudios es similar en el grupo de obesos siendo el alelo A el menos frecuente. En el estudio de Li WD et al, en el grupo de normopeso era menos frecuente el alelo G, habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Las frecuencias alélicas en nuestras dos poblaciones estudiadas, fueron idénticas, similares a las observadas en otras poblaciones europeas, y sin detectarse diferencias en la frecuencia de A entre población general y obesos como han descrito Mammès O et al (1998) en una muestra de Francia. Además dicho grupo determinó mayores niveles de leptina tras la dieta en los sujetos con el alelo A. Posteriormente, Mammès O et al (2000) determinaron mayores niveles de leptina en varones portadores del alelo A, mientras que en las mujeres menor leptinemia. Hoffsted J et al (2002) realizaron un estudio en 39 mujeres no obesas de Suecia, hallando una frecuencia alélica de A de 0,51, similar a la obtenida en nuestras poblaciones, y opuestamente a Mammès O et al (1998) observaron que los homocigotos A tuvieron menores niveles de leptina. El grupo de Le Stunff C (2000) estudió dos cohortes de niñas obesas norteamericanas observando una frecuencia alélica de A ligeramente superior, de 0,50 y 0,61. Por otra parte, observaron también un efecto genotípico en la leptinemia, como el descrito por Hoffsted J et al (2002), ya que en este caso fueron los homocigotos A los que presentaron menores niveles tras ajustar por edad, pubertad, duración de la obesidad y masa grasa, mostrando que dicho genotipo podría estar asociado con cambios en la producción de leptina. Esta divergencia con respecto a los resultados de Mammès O et al la explican sugiriendo por una parte, que pueda ser debida a un efecto opuesto específico del sexo y por otra a las diferencias de edad en ambos estudios. Sus resultados pues, indican una regulación de la leptinemia según genotipo pero sólo en sujetos muy obesos ya que dicho efecto no se observó o fue indetectable en normopeso o en individuos con obesidad moderada. Posteriormente, Jiang Y et al (2004) en un trabajo realizado en más de 500 participantes caucásicos del Family Heart Study obtuvieron una frecuencia del alelo A de 0,495. En población española en el trabajo de Portolés O et al (2006), un estudio de casos y controles de 909 individuos, la prevalencia alélica de A fue de 0,50 en obesos y de 0,51 en no obesos. Prácticamente, en las poblaciones analizadas la frecuencia media de esta variante es de 0,50.

Tanto en hombres como en mujeres de la población de Atención Primaria y de la muestra hospitalaria, no se observaron diferencias antropométricas ni en los parámetros lipídicos según esta variante, lo que implica que en nuestra población dicho polimorfismo no sería un marcador de obesidad. Los estudios previos que analizaron la posible asociación de este polimorfismo con obesidad son controvertidos. El primer estudio, llevado a cabo por Mammès O et al (1998) en una muestra de obesos en población francesa, mostró una asociación estadísticamente significativa entre el alelo -2548>A con una menor pérdida de peso en pacientes que seguían una dieta hipocalórica. En un segundo estudio realizado por este mismo grupo (2000) que incluía sujetos con $IMC < 27 \text{ Kg/m}^2$ y pacientes con $IMC > 27 \text{ Kg/m}^2$ se halló que el alelo -2548>G presentaba una frecuencia mayor en los pacientes con sobrepeso. Estos resultados concuerdan con los hallados por Li WD et al (1999), encontrados en su estudio con mujeres extremadamente obesas, frente a sujetos con peso normal, mostrando que la frecuencia del alelo -2548G era mayor en el grupo de obesas. Por el contrario, Le Stunff C et al (2000) no pudieron establecer una asociación entre el polimorfismo -2548G>A e IMC en dos grupos independientes de niñas obesas. En cambio, Jiang Y et al (2004) en su estudio realizado con 548 participantes del Family Heart Study procedentes de 82 familias blancas, concluyeron que existía una asociación, estadísticamente significativa, entre el 2548G>A y el IMC cuando se consideraba como marcador único, sin embargo no se obtuvo el mismo resultado cuando se realizó un estudio de haplotipos. Tampoco en el trabajo de Portolés O et al (2006) de población española se observa ninguna asociación de este polimorfismo con la obesidad.

Aunque en la bibliografía no se encuentran trabajos que relacionen el polimorfismo Lep -2548G/A con la ingesta de nutrientes ni con el aporte energético, sabemos que la leptina tiene dos funciones reguladoras que influyen en el desarrollo de la obesidad (Soukas A et al, 2000; Valassi E et al, 2008). A largo plazo, regula los cambios metabólicos adaptativos a las modificaciones nutricionales, y a corto plazo regula la ingesta energética al modular la cantidad de la ingesta. Por lo tanto, bajos niveles de leptina activan las señales anabólicas e inhibe los circuitos catabólicos, actuando sobre sistemas neuronales centrales, provocando un aumento de la ingesta y un descenso del gasto energético. A partir de estos datos y conociendo que los portadores de esta variante presentan menores niveles de leptinemia (Mammès O et al, 1998; Le Stunff C et al, 2000), los portadores -2548A presentarán una activación del sistema anabólico respecto los -2548G, por lo que los sujetos con el alelo A ingerirían más cantidad de alimento o más calorías. Aunque según el grupo de Hoffstedt J (2002) la variante descrita se asocia con mayores niveles de leptinemia, por lo que se observaría el efecto opuesto al esperado según lo descrito previamente.

En nuestra población de Atención Primaria al analizar la frecuencia del consumo de alimentos se observó en los hombres una mayor tendencia al consumo de lácteos en relación con el alelo A, así como un menor consumo de pescado en los portadores de esta variante. Mientras que en las mujeres portadoras del alelo A se determinó un mayor consumo de verduras. En la muestra hospitalaria encontramos que los hombres, en relación al alelo A, presentan una tendencia a consumir menos aceites y grasas, menos huevos y legumbres, y en el total de la muestra dicho alelo se relacionó con el menor consumo de frutas y de verduras. Al analizar la composición de nutrientes y energía aportada por la ingesta en la población de Atención Primaria, no se observó ningún patrón en relación a la variante analizada. En los varones de la muestra hospitalaria se observó una tendencia de los portadores del alelo A al menor consumo de lípidos en su aporte total de gramos, su aporte calórico, así como en la menor proporción del aporte energético total en forma de lípidos, siendo mayor la disminución del aporte de los ácidos grasos monoinsaturados. Al valorar los hábitos dietéticos en la población general se observó tanto en portadores del alelo A como en los homocigotos GG que la comida de mediodía es la ingesta más abundante del día, pero el porcentaje fue menor en los portadores de esta variante, ya que casi la cuarta parte de los portadores del alelo A referían como principal comida del día la cena, mientras que en los homocigotos G la cena fue menor del 9%. Además se observó que los homocigotos A quitan en menor proporción la grasa de la carne durante la comida. En el grupo de los hombres, una menor proporción de homocigotos A había modificado su alimentación a lo largo de la vida, por lo que no se habían adaptado a las diferentes necesidades según su edad. En la población hospitalaria los homocigotos G desayunan siempre más frecuentemente que los heterocigotos y éstos a su vez más que los portadores del alelo A. En el grupo de los hombres los portadores del alelo G respetan más frecuentemente la cena que los homocigotos A. Al valorar el hábito de picar, los portadores del alelo A suelen hacerlo más frecuentemente que los homocigotos G. Así pues, tras el análisis del estudio nutricional y de los hábitos dietéticos se puede observar, en ambas poblaciones estudiadas, que los individuos portadores de esta variante -2548A tienen peores hábitos alimentarios, como picar más, no retirar la grasa, no respetar el desayuno, la comida de mediodía o la cena según las recomendaciones alimentarias, no adaptarse a lo largo de la vida a las necesidades energéticas, etc. Sin embargo, al determinar el aporte energético y la ingesta de lípidos, fue menor en los sujetos -2548A de la población hospitalaria, siendo esperable el efecto contrario según esta variante, pero habría que tener en cuenta que los individuos de esta muestra están todos sujetos a una dieta hipocalórica y a modificaciones conductuales para una reducción fundamentalmente de lípidos para el tratamiento de su obesidad. Por lo que podemos reflejar que la modificación dietética pautaada a este grupo se está cumpliendo y no se observa el patrón ambiental esperable por este polimorfismo,

aunque sí persiste en estos individuos los malos hábitos alimentarios como picar más o no desayunar o cenar según las recomendaciones.

Puesto que el -2548G>A no es una región conservada en humanos, ratón y ratas, su importancia funcional es meramente especulativa y los resultados que se han hallado hasta el momento sugieren que este polimorfismo podría estar asociado con otros polimorfismos funcionales que realmente afectaran al fenotipo, con un desequilibrio de ligamiento que variase entre poblaciones.

5.2.2.3 RLep Q223R

Desde la descripción de la variante RLep Gln223Arg o Q223R tras la secuenciación de este gen por el grupo de Considine RV (1996), se han realizado múltiples estudios de este polimorfismo en diferentes poblaciones. Con respecto a la frecuencia del alelo 223R existen diferencias entre países, grupos étnicos, y según el IMC. A nivel mundial, la mayor frecuencia alélica observada de esta variante se encuentra en la población asiática, así como en los indios PIMA (Matsuoka N et al, 1997; Thompson DB et al, 1997). En el continente americano la frecuencia del alelo R varía en la población norteamericana entre 0,41 a 0,46 en individuos caucásicos con normopeso a 0,51 en raza negra, mientras que fue inferior en obesos (Silver K et al, 1997; Chagnon YC et al, 1999; Chagnon YC et al, 2000). Sin embargo, en población brasileña, pese a presentar una gran población de raza negra o mulata, la frecuencia fue inferior respecto a Norteamérica (Mattevi VS et al, 2002). En Europa los resultados son más heterogéneos, observándose una menor prevalencia en la zona mediterránea respecto al centro y norte europeo (Yiannakouris N et al, 2001; Wauters M et al, 2001; Mammes O et al, 2001; Quinton ND et al, 2001; Portolés O et al, 2006). En las dos poblaciones que hemos estudiado, la frecuencia del alelo R mantiene el patrón observado por otros estudios en los países mediterráneos.

En la bibliografía podemos observar resultados discordantes, en algunos trabajos no se halla ninguna asociación de esta variante con las medidas antropométricas (Gotoda T et al, 1997; Heo M et al, 2001; Paracchini V et al, 2005). Por otra parte, este polimorfismo se ha relacionado con un efecto favorecedor de la obesidad (Chagnon YC et al, 2000), que observaron sólo en el grupo de hombres y además sólo en la generación parental en población norteamericana del estudio HERITAGE, una asociación de los portadores del alelo R con un mayor IMC, mayor porcentaje de masa grasa y mayores niveles de leptinemia, o por Mattevi VS et al (2002) que observaron en población brasileña una mayor IMC y perímetro abdominal en los homocigotos R, o por Yiannakouris

N et al (2001) que señalan una mayor prevalencia de homocigotos R en el grupo con sobrepeso con respecto a normopeso. También Quinton ND et al (2001) en una población de 200 mujeres post-menopáusicas de Inglaterra observaron en las portadoras del alelo R un mayor IMC y mayor adiposidad, y cuando midieron la actividad del receptor de la leptina, para estudiar el posible cambio en la función receptora del polimorfismo Q/R, observaron que los portadores del alelo Q tenían menores niveles de leptina y mayor actividad LBA (leptin-binding-activity) en sangre. Además, Wauters M et al (2001) observaron en las mujeres QQ mayores niveles de insulina a las 2 horas del test de tolerancia oral a glucosa pero sólo en el grupo de menopáusicas. Sin embargo, otros trabajos obtienen resultados opuestos, como en otro trabajo del grupo de Wauters M (2001) también en población belga, en el que determinaron en los sujetos QQ mayor grasa abdominal que los R, o en ambas poblaciones del trabajo de Silver K et al (1997) se observa un índice cintura-cadera menor en los homocigotos 223Arg o RR, y Chagnon YC et al (1999) observaron en 679 sujetos canadienses que la variante está relacionada con el IMC, con la suma de los pliegues cutáneos, así como con la masa grasa y la masa libre de grasa obtenida mediante bioimpedancia, observándose en los sujetos RR mayor masa libre de grasa respecto a los portadores Q. También en población española en el trabajo de Portolés O et al (2006) se observó un menor riesgo de obesidad en los sujetos RR, y en adolescentes mejicanos Guizar-Mendoza JM et al (2005) vieron a los portadores del alelo Q223 con mayor porcentaje de masa corporal y de niveles de leptina que los homocigotos RR. Siguiendo estas últimas referencias, en nuestro trabajo observamos un factor protector del alelo R frente a la obesidad en ambas poblaciones. De este modo, en el total de la población de Atención Primaria se observó una mayor talla en los homocigotos R, aunque no llega a influir en el IMC, pero la frecuencia de portadores del alelo R fue menor en los hombres obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) así como en las mujeres se observó que la prevalencia de homocigotas R fue menor en las obesas, sugiriendo un efecto protector del alelo R tanto en hombres como en mujeres, aunque en estas últimas con un patrón recesivo. En el análisis de regresión logística de la población general, se observó el efecto protector de los homocigotos R frente a la obesidad en el total de la muestra, aunque tras el ajuste por la edad esta asociación perdió la significación estadística. También en los hombres se observó este efecto protector con sólo ser portador del alelo R, y tras ajustar por la edad estuvo la asociación al borde de la significación estadística. Al igual que en la población general, en las mujeres de la muestra hospitalaria se observó una mayor talla en las portadoras del alelo R, aunque sin afectar al IMC. Sin embargo, en el grupo de los hombres se determinó una tendencia protectora del alelo R frente a la obesidad extrema, los varones RR pesan menos que los homocigotos Q, por lo que presentan un IMC menor, aunque dicha obesidad no es abdominal, ya que el perímetro con mayor reducción es el de la cadera de los homocigotos R respecto a los homocigotos Q. En el total de la población hospitalaria se observó una menor prevalencia del alelo R entre los

obesos mórbidos. Tras el análisis de regresión logística también se determinó el efecto protector del alelo R como en la población general. Se observó que los homocigotos R presentan un menor riesgo de obesidad mórbida en el total de la muestra sin llegar a significación estadística y sí se observó un gran efecto protector en los hombres, incluso tras ajustar por edad. Por lo tanto, en ambas poblaciones se relaciona el alelo R con mayor talla, menor peso e IMC, así como menor prevalencia del alelo entre los sujetos más obesos, pudiendo asociarse éste con un efecto protector.

En cuanto a la posible relación de la variante Q223R del *Rlep* con los parámetros bioquímicos también se observan resultados discordantes en la bibliografía. El grupo de Chiu KC (2004) describió un aumento de colesterol total y LDL en los portadores del alelo R, además Van der Vleuten GM et al (2006) observaron en población holandesa un mayor riesgo de hiperlipemia familiar combinada en los portadores R, así como menores niveles de HDL. Ogawa T et al (2004) hallaron que los niveles en suero de receptor de leptina soluble están negativamente correlacionados con el IMC, insulina, triglicéridos y leptinemia, y correlacionado positivamente con los niveles de adiponectina y colesterol HDL. Sin embargo, Ukkola O et al (2000) hallaron en los homocigotos Q mayores niveles de triglicéridos, colesterol total, leptinemia y menores niveles de HDL en individuos sometidos a una dieta hipocalórica. También en nuestro trabajo se observan resultados contradictorios, ya que en la población de Atención Primaria encontramos menores niveles de colesterol total y de LDL en relación al alelo R, observándose dicha tendencia en ambos sexos, pero siendo más notable en los hombres. Al analizar la asociación de esta variante en relación al riesgo de presentar dislipemia, se detectó que los portadores de la variante 223R tienen menor riesgo de dislipemia (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia) tras el ajustar por edad, sexo, IMC, realización de ejercicio físico, así como el consumo de alcohol y tabaco. Estos resultados de la población general estarían de acuerdo a lo descrito por el grupo de Ukkola O (2000). En el grupo de las mujeres de la población hospitalaria, las portadoras del alelo R tuvieron mayores niveles de colesterol total y LDL frente a las homocigotas Q. Al analizar la asociación de esta variante en relación al riesgo de presentar hipercolesterolemia, hallamos que las portadoras 223R presentan mayor riesgo. Los resultados hallados en esta población, son opuestos a los encontrados por Chiu KC (2004) y Van der Vleuten GM (2006). Estas diferencias entre poblaciones diferentes, sugieren posibles interacciones entre otros genes o ambientales, cabría tener en cuenta las diferencias genéticas, dietéticas, farmacológicas, de actividad física, etc. que existen entre las dos poblaciones estudiadas en esta tesis, pudiendo ser alguna de ellas la causa que subyace en el efecto de la variante analizada.

La leptina es una hormona que actúa en el sistema nervioso central produciendo saciedad, y se ha propuesto que el cambio de aminoácido de glutamina (Q) por una arginina (R) en esta variante, ocasione un cambio de carga eléctrica, pasando de neutra a positiva, que puede afectar la funcionalidad del receptor y alterar su capacidad de unión a la leptina, modulando el riesgo de obesidad al influir en el patrón alimentario. Del estudio de los hábitos dietéticos y de la encuesta alimentaria, en nuestro trabajo observamos que para la población de Atención Primaria en la frecuencia del consumo de alimentos de los hombres homocigotos R tenían mayor consumo de carnes rojas y de huevos. En la muestra hospitalaria los homocigotos R consumieron más bollería, chocolates, pan, pastas y cereales, así como flanes y batidos en las mujeres. Al analizar la composición de nutrientes y energía aportada por la ingesta en la población de Atención Primaria, se observó que los hombres portadores del alelo R consumen menos gramos de ácidos grasos saturados. En la muestra hospitalaria también se observó una tendencia al menor consumo en la proporción del aporte de lípidos, aunque aumentó la proporción de grasas saturadas, y un aumento en el aporte de hidratos de carbono.

En este mismo análisis realizado en nuestra población de Atención Primaria encontramos que los homocigotos R tienen mayor costumbre de realizar un almuerzo a mediodía, siendo más evidente en el grupo de los hombres. Cabe destacar que los hombres portadores de esta variante tuvieron mayor predilección por los alimentos a la plancha, mientras que los homocigotos Q no presentaban diferencias entre plancha o fritos. Las mujeres portadoras del alelo R declararon picar más entre comidas. Los homocigotos R modificaron menos su alimentación a lo largo de la vida, pero los que lo hicieron sobre todo fue en una menor ingestión de grasas respecto a los portadores del alelo Q, destacando este hecho entre las mujeres. En la población hospitalaria los hombres homocigotos Q pican más entre comidas, pero en el grupo de las mujeres son las portadoras del alelo R las que pican casi un 20% más. Además los homocigotos R son los que pican a diario con mayor frecuencia. Parece que las mujeres homocigotas R mantienen el patrón de picar más entre las comidas descrito en la población general, sin embargo, el resultado opuesto en los varones pueda ser debido a una interacción hormonal, ambiental o debido al pequeño tamaño muestral de varones hospitalarios. Por lo tanto, podríamos concluir que el alelo R de esta variante, en general, produce en ambas poblaciones un efecto de mayor número de comidas, incluso de picar más, pero que en el global se traduce en mayor ingesta de proteínas e hidratos de carbono y menor cantidad de grasas, por lo que los sujetos R tienen un patrón dietético más cercano al recomendado para el tratamiento de la obesidad, por ello los sujetos R tienen menor tendencia a ésta.

De todo ello se deduce que, aunque las variaciones en Rlep están muy relacionadas con obesidad en modelos animales como en roedores (Chagnon YC et

al, 2000) y por los resultados aportados por algunos autores también podría estarlo en humanos, no obstante serían necesarios más trabajos acerca de la funcionalidad de los polimorfismos descritos (Chagnon YC et al, 2000). Además, es importante tener en cuenta que en enfermedades complejas la ausencia de asociación no indica necesariamente ausencia de efecto, ya que podría ser que los efectos del alelo mutado se compensaran por otras vías que podrían incluir factores genotípicos, que deberían tenerse en cuenta en el análisis (Heo M et al, 2001). Por otra parte, las opuestas asociaciones halladas con respecto a la obesidad del mismo alelo, sugieren que se deberían cuidar los diseños de los estudios, la proporción de individuos incluidos en estudios que no han podido replicar sus resultados, era diferente entre ellos (Chagnon YC et al, 2000); la expresión fenotípica de un determinado gen podría depender del sustrato genético o étnico (Silver K et al, 1997), e incluir varios parámetros fenotípicos para definir la obesidad. Además, dado que la obesidad es una enfermedad compleja en la que intervienen varios genes así como factores ambientales, los estudios deberían analizar la interacción de varios genes, la de éstos con variables ambientales, así como analizar los hábitos dietéticos en sujetos obesos y delgados en diferentes grupos étnicos (Paracchini V et al, 2005).

5.2.2.4 NPY Leu7Pro

Desde que el grupo de Karvonen MK en 1998, describiera un importante polimorfismo (T1128C) que daba lugar a una sustitución de leucina por prolina en la posición 7 (Leu7Pro) de la secuencia señal del NPY, se han realizado diversos estudios de este gen en relación a la obesidad, al desarrollo de la diabetes y al consumo de alcohol (Ilveskoski E et al, 2001; Nordman S et al, 2005; Van Rossum et al, 2006). Además se ha descrito que los sujetos portadores del alelo 7Pro presentan un incremento del 42% en las concentraciones plasmáticas de NPY, y la sobreproducción de NPY favorece el desarrollo de arteriosclerosis y de alteraciones de lípidos plasmáticos (Kallio J et al, 2001). Otros trabajos apoyan esta idea, Niskanen L et al (2000) observaron que los portadores del alelo 7Pro tienen mayor riesgo en desarrollar arteriosclerosis carotídea, así como dichos individuos, incluso en población infantil, presentan mayores niveles plasmáticos de colesterol LDL y triglicéridos (Karvonen MK et al, 2000).

La distribución mundial de la frecuencia alélica de esta variante es muy heterogénea, desde una inexistente o bajísima frecuencia en países asiáticos, a una baja o moderada frecuencia en países del continente americano (Makino K et al, 2001; Ding B et al, 2002; Lappalainen J et al, 2002; Mattevi VS et al, 2002; Jia et al, 2005). Sin embargo, en Europa se observa una alta frecuencia en los países del

Norte respecto al resto de países del mundo, destacando Finlandia y Suecia, una frecuencia moderada en el centro europeo, y una mínima presencia en la zona mediterránea (Karvonen MK et al, 1998; Ilveskoski E et al, 2001; Portolés O et al, 2003; Nordman S et al, 2005; Van Rossum CT et al, 2006), lo que podría sugerir un gradiente norte-sur para este alelo, tal como se ha descrito en Europa para numerosas variantes genéticas. En nuestras dos poblaciones se mantiene la bajísima o inexistente frecuencia de esta variante entre la población española. Sin embargo, la ausencia de datos sobre este polimorfismo en otros países europeos no permite confirmar todavía el posible gradiente o bien apoyar la hipótesis de que dicha variación constituye una característica genética diferencial de la población de Finlandia o norte-europea. Ding B en el 2003 propuso un origen norteeuropeo de esta mutación, pero en un estudio reciente realizado en 14 poblaciones de la India (Bhaskar LV et al, 2007) se observó una gran variabilidad, desde poblaciones donde esta variante es inexistente a otras poblaciones con un alta prevalencia, incluso mayor que la europea, planteando la posibilidad de un origen africano o oriente medio, ya que estas poblaciones emigraron originariamente de estas zonas.

Debido a la bajísima prevalencia de la variante Leu7Pro en la población mediterránea española, a diferencia de otras poblaciones, no sería relevante determinando las concentraciones de lípidos plasmáticos, obesidad, diabetes, el riesgo cardiovascular, o el consumo de alcohol en nuestra población.

5.2.3 Discusión de las variantes genéticas implicadas en la adipogénesis

5.2.3.1 PLIN 6209T/C

Las perilipinas son una familia de fosfoproteínas que se localizan de manera específica en la superficie intracelular de las gotas de lípidos, localización en la que precisamente tiene lugar la lipólisis, sugiriendo que esta proteína se relaciona en la regulación de los depósitos de triacilglicéridos y su movilización (Blanchette-Mackie EJ et al, 1995; Servetnick DA et al, 1995; Nishiu J et al, 1998; Brasaemle DL et al, 2000). Se ha sugerido que el aumento mantenido de los ácidos grasos libres circulantes en plasma está directamente relacionado con la resistencia a la insulina en animales obesos. El gen de las perilipinas (PLIN) está localizado en el cromosoma 15 (región q26.1), cerca de un loci susceptible para la obesidad (Hager J et al, 1998) y para la diabetes mellitus insulino-dependiente (Zamani M et al, 1996).

La frecuencia del alelo C obtenida en nuestra población general y nuestra población hospitalaria son muy similares, y en concordancia con el estudio previo realizado en una muestra de población mediterránea de 1589 individuos (Qi L et al, 2004).

En la población general, los homocigotos C tenían una talla superior, pero no se detectaron otras diferencias antropométricas según las formas alélicas de este polimorfismo. Sin embargo, Qi L et al (2004) observaron, en población mediterránea, una asociación de los portadores del alelo C con menor peso e IMC. Tampoco observamos diferencias antropométricas en la población hospitalaria en referencia al PLIN 6209T>C, pero al realizar la bioimpedancia se observó que los homocigotos C presentan mayor masa magra y por lo tanto también de agua que los portadores del alelo T, observándose un efecto recesivo de esta variante como protección a la obesidad como describe Qi L et al (2004).

No se hallaron diferencias en las medidas bioquímicas realizadas en la población de Atención Primaria según la variante PLIN 6209T/C. Pero en la muestra hospitalaria se observó que los homocigotos C presentan mayores niveles plasmáticos de triglicéridos, siendo dicha diferencia mayor en el grupo de los hombres. Este aumento de triglicéridos también ha sido descrito por Qi L et al, en las mujeres portadoras del alelo C (Qi et al, 2004), aunque no llegó a alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Tras realizar el análisis mediante regresión logística en la asociación del PLIN 6209T/C y la hipertrigliceridemia, se

observó en el total de la muestra que los homocigotos C tienen mayor riesgo de triglicéridemia. Esta asociación del gen *PLIN* con los niveles plasmáticos de triglicéridos, también ha sido descrita por Duggirala R et al (2000) en población mexicana, confirmando la susceptibilidad de los genes localizados en 15q con la hipertriglicéridemia, como es el caso del gen *PLIN* localizado en 15q26.1.

5.2.3.2 *PLIN* rs1561726

En el presente trabajo no se observó variabilidad de la variante rs1561726 en el gen de la *PLIN* en la muestra de la población de Atención Primaria ni en la muestra hospitalaria, como en la muestra total del trabajo que realizamos con Qi L (2004) en más de 1500 individuos de población mediterránea. Por lo tanto, para ambas poblaciones no se realizó el análisis estadístico de este polimorfismo. No se encuentran estudios en la bibliografía que analicen esta variante.

5.2.3.3 *PLIN* 10171 A/T

En el presente trabajo se observó una bajísima variabilidad de la variante 10171 A/T en el gen de la *PLIN* en la muestra de la población de Atención Primaria y en la muestra hospitalaria, como en la muestra total del trabajo que realizamos con Qi L (2004) en más de 1500 individuos de población mediterránea. Por lo tanto, para ambas poblaciones no se realizó el análisis estadístico de este polimorfismo. Aunque en otras poblaciones, la frecuencia de este polimorfismo difiere a la nuestra y además se ha estudiado a través de haplotipos su efecto en la obesidad en diferentes etnias y en los niveles de ácidos grasos libres tras la pérdida de peso (Qi L et al, 2005; Jang Y et al, 2006).

5.2.3.4 *PLIN* 11482G/A

La frecuencia del alelo A obtenida en nuestra población general y nuestra población hospitalaria son muy similares entre sí, pero inferiores a las descritas en los trabajos realizados en poblaciones mediterráneas de España y Francia (Qi L et al, 2004; Meirhaegue A et al, 2006).

En la población de Atención Primaria, tras valorar las medias en las medidas antropométricas, se detectó en el grupo de las mujeres que las portadoras del alelo A presentan un peso inferior respecto a las homocigotas G, pero lo más destacable es que el perímetro de cintura de éstas últimas fue mayor, por lo que las portadoras del alelo A presentaron un perímetro abdominal e índice de cintura/cadera de menor riesgo cardiovascular. Estos resultados son replicados en el trabajo de Qi L et al (2004), que observaron en las mujeres un efecto protector del alelo A frente a la obesidad abdominal, aunque en otras poblaciones europeas no se ha encontrado la mencionada asociación (Meirhaegue A et al, 2006; Mottagui-Tabar S et al, 2003). Tras analizar las medias de las medidas antropométricas en la muestra hospitalaria y al igual del efecto observado en la población general, los portadores del alelo A presentaron menor peso. También se halló un notable efecto protector de esta variante tanto en hombres como en mujeres, la prevalencia del alelo A disminuye en aquellos obesos con un $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$, por lo que parece que incluso entre los individuos con exceso de peso presenta un efecto de mejoría en el grado de obesidad desarrollada. Además, al realizar el análisis de composición corporal del total de la muestra hospitalaria, se determinó que los portadores del alelo A presentan menos grasa que los homocigotos G. Además, encontramos que los portadores del alelo A tienen menor riesgo frente a la obesidad mórbida. Qi L obtuvo este mismo resultado pero sólo en las mujeres, tal vez, el efecto protector de este alelo dependa de las hormonas sexuales como señalan dichos autores, y quizás por ello los varones de la población general no muestren este efecto, pero en la población hospitalaria presentarían un patrón hormonal femenino debido a las alteraciones hormonales provocadas por el exceso de grasa, observándose en los hombres una aromatización de los andrógenos por el tejido adiposo que conlleva un aumento en los niveles de estrógenos (McCartney CR et al, 2007).

Respecto a los parámetros lipídicos, en nuestra población general, observamos que las mujeres portadoras del alelo A tenían mayores niveles de colesterol HDL que las homocigotas G, así como menor concentración de triglicéridos aunque sin alcanzar la significación estadística. Qi L et al (2004) también hallaron menor trigliceridemia en portadores del alelo A, pero no se hallaron diferencias en los niveles de HDL. El grupo de Mottagui-Tabar S (2003) tampoco observó diferencias en los niveles de lípidos plasmáticos según el PLIN 11482G>A, y posteriormente se describió el efecto de un haplotipo de esta variante con el polimorfismo 14995 A/T de este mismo gen, observándose un aumento de niveles de ácidos grasos libres tras la pérdida de grasa abdominal (Jang Y et al, 2006).

5.2.3.5 PLIN 13041A/G

La frecuencia del alelo G obtenida en nuestra población general y nuestra población hospitalaria son muy similares, y en concordancia con el estudio previo realizado en una muestra de población mediterránea de más de 1500 individuos (Qi L et al, 2004).

Al analizar las medias de las medidas antropométricas en la población general se observa una clara tendencia a aumentar de peso e IMC con la presencia del alelo G tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, Qi L no halló ninguna diferencia antropométrica en relación al genotipo del PLIN 13041A>G. Además, cabe señalar que aumentó tanto el perímetro de cintura como el de cadera, sin predominar un tipo de obesidad sobre otra, sin verse afectado por tanto el índice de cintura/cadera. La prevalencia de portadores del alelo G en el total de la muestra de Atención Primaria fue mayor en los individuos obesos que en aquellos con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$.

Tras valorar las medias en las determinaciones de lípidos plasmáticos de la población de Atención Primaria, se observa que los hombres homocigotos G tienen mayor IMC y mayores niveles de colesterol total y HDL que los portadores del alelo A, mientras que en la población hospitalaria sucede lo contrario respecto a los niveles de HDL. Tampoco Qi L halló ninguna diferencia en los parámetros bioquímicos en relación al PLIN 13041A>G.

Además, en el total de la muestra de la población general, tras valorar las medias glucídicas y el riesgo de padecer diabetes mellitus, hallamos una glucemia basal media mayor en los hombres portadores del alelo G, aumentando más el riesgo cardiovascular frente a los homocigotos A, y en las mujeres se observó un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus en las homocigotas G. Esta asociación con la diabetes ha sido descrita por Mori Y et al (2002) en población japonesa, confirmando la susceptibilidad de los genes localizados en 15q con la DM, como es el caso del gen *PLIN* localizado en 15q26.1, y como destacan Tai ES y Ordovas JM (2007) el *PLIN* es un importante candidato en el riesgo de obesidad y resistencia a la insulina.

5.2.3.6 PLIN 14995A/T

La frecuencia del alelo T obtenida en nuestra población general es muy similar a la descrita en el estudio realizado por Qi L et al (2004) en población mediterránea, sin embargo, dicha frecuencia fue algo mayor en nuestra población obesa hospitalaria.

En la población general, en concordancia con estudios previos (Mottagui-Tabar S et al, 2003; Qi L et al, 2004), no se observaron diferencias en las medias antropométricas entre las distintas formas alélicas de PLIN 14995 A/T. Sin embargo, el grupo de Qi L describió posteriormente, que este alelo es el marcador más importante en el estudio de haplotipos de este gen y la obesidad en poblaciones asiáticas (Qi L et al, 2005). No obstante, en la población hospitalaria se detectó una menor prevalencia de portadores del alelo T en los sujetos con un $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$, resultando un IMC medio menor en los portadores T respecto a los homocigotos AA, sin embargo las medias del perímetro de cintura y cadera fueron superiores en los TT. Esta discordancia de presentar un IMC menor con unos perímetros mayores en los TT se debe a la diferencia de talla, ya que los TT son más bajos que los portadores A, por lo que disminuye notablemente su IMC. En el análisis de regresión logística se observó el efecto protector de los portadores del alelo T frente a la obesidad mórbida tras el ajuste por las variables edad y sexo. Este posible efecto protector observado para el alelo T en el IMC fue máxime en el grupo de los hombres.

A nivel lipídico, tampoco Mottagui-Tabar S et al (2003) y Qi L et al (2004) observaron diferencias en esta variante, pero como habíamos mencionado previamente, se ha descrito el efecto de un haplotipo de esta variante con el polimorfismo 11482G>A de este mismo gen, observándose un aumento de niveles de ácidos grasos libres tras la pérdida de grasa abdominal (Jang Y et al, 2006). Sin embargo, en nuestras dos poblaciones detectamos, en el sexo femenino, características lipídicas de un perfil menos aterogénico, observándose en las mujeres portadoras del alelo T de la población general un mayor nivel de colesterol HDL que las AA, y en las mujeres TT de la población hospitalaria unos niveles plasmáticos de colesterol total y LDL inferiores que las portadoras del alelo A. Además en el total de la muestra se observó un mayor riesgo de diabetes mellitus en los portadores T de esta variante (OR=2,25) tras el ajuste por las variables edad, sexo, IMC, perímetro abdominal y realización de ejercicio físico. Como hemos mencionado previamente, Mori Y et al (2002) describió la susceptibilidad de los genes localizados en 15q con la DM, lo que podría explicar la asociación del PLIN 14995A>T y la diabetes.

5.2.3.7 PPARGC1 γ +1564G/A

Desde la secuencia del coactivador 1 del PPAR gamma por el grupo de Esterbauer H (1999), dicho grupo describió 4 polimorfismos, entre éstos destacan dos por su prevalencia, el PPARGC1 γ +1564G/A y el PPARGC1 γ +2962A/G que se describe posteriormente. En el G482S o +1564G/A la frecuencia de las variantes alélicas halladas por Esterbauer H et al (2002) en población austriaca fue ligeramente inferior a la observada en nuestras dos poblaciones analizadas. Sin embargo, la prevalencia en población asiática aún es mayor a la obtenida en nuestro trabajo (Xie G et al, 2007).

El PPARGC1 γ +1564G/A es una variante funcional en la que los portadores del alelo A han sido asociados con el síndrome metabólico (Esterbauer H et al, 2002). Sin embargo, en nuestra población general no se observa un perfil antropométrico como el descrito por este grupo austriaco. Pero en la muestra hospitalaria, sí se observa una mayor prevalencia de los homocigotos AA en aquellos individuos con una obesidad grado II o severa que en los sujetos con un IMC entre 30-35 kg/m², y en los hombres se determina un mayor índice de cintura/cadera en los homocigotos AA frente a los portadores del alelo G. En el análisis de regresión logística se observó un mayor riesgo de obesidad mórbida en las mujeres portadoras del alelo A (OR=2,31) tras el ajuste por edad. Tras la determinación de la composición corporal se observó que las mujeres homocigotas GG presentan un 2% menos de grasa corporal que las portadoras del alelo A, en concordancia con la posible asociación de esta variante con un patrón de obesidad y síndrome metabólico como describen Esterbauer H et al (2002).

Tras el análisis bioquímico, sólo en los hombres de la muestra de Atención Primaria se observan diferencias estadísticamente significativas en la tendencia de los niveles de LDL, y van en contra a lo observado por el grupo de Esterbauer H (2002). También en la población de obesos hospitalarios se observó un mayor riesgo de presentar dislipemia, ya fuese hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia en los portadores A en su análisis ajustado (OR=2,54) por las variables edad, sexo, IMC, ejercicio físico, consumo de alcohol y tabaquismo. La ausencia en la bibliografía de estudios de este polimorfismo en relación con valores lipídicos, no permite el análisis y posible efecto a nivel de dislipemias, más con nuestros datos discordantes a los observados por Esterbauer H et al (2002).

Además en la muestra hospitalaria pese a tener un peor perfil metabólico, en los portadores del alelo A se observó en el grupo de las mujeres un efecto protector de este alelo a la hipertensión arterial tras el ajuste por variables de confusión, menor riesgo de HTA en concordancia a lo observado en otros estudios publicados

realizados en población caucásica europea (Andersen G et al, 2005; Oberkofler H et al, 2003) y en población de hipertensos de China al comparar homocigotos Ser482Ser (AA) con Gly482Gly (GG), sin observar ningún efecto en las cifras tensionales de sujetos normotensos (Xie G et al, 2007). Sin embargo, en contra a lo descrito, el grupo de Cheurfa N (2004) asoció mayor prevalencia de hipertensos con el alelo 482Ser en una muestra de hombres diabéticos de Francia. En líneas generales, por los diferentes estudios, cabría suponer un efecto protector frente a la HTA en aquellos sujetos portadores de la variante PPARGC1 γ +1564G/A.

Al analizar la Diabetes Mellitus (DM) y este polimorfismo se presentan diferentes resultados, algunos estudios no han hallado ninguna asociación en población americana de origen hispano o nordeuropea (Nelson TL et al, 2007; Ambye L et al, 2005), mientras que en otros trabajos realizados en países del Norte de Europa se asocia esta variante con un mayor riesgo de DM, con una OR entre 1,34 y 1,6 al comparar portadores de 482Ser (alelo A) con los homocigotos Gly482Gly (Ek J et al, 2001; Andrulionyte L et al, 2004). En el análisis de este SNP en el total de la muestra general de Valencia observamos un mayor riesgo de DM (OR:3,16) al comparar los homocigotos AA con los portadores del alelo G tras el ajuste de las variables sexo, edad, IMC, perímetro de cintura y ejercicio físico. Por lo tanto, con los resultados obtenidos y con la bibliografía consultada, podría afirmarse que el PPARGC1 γ +1564G/A es una variante funcional en la que los portadores del alelo A han sido asociados con el síndrome metabólico (Esterbauer H et al, 2002).

5.2.3.8 PPARGC1 γ +2962A/G

El segundo polimorfismo que destaca el grupo de Esterbauer H (2002) en el coactivador 1 del PPAR gamma es el PPARGC1 γ +2962A/G, determinando en población austriaca una frecuencia alélica similar a la obtenida en nuestro trabajo para la población general y la hospitalaria. Sin embargo, la prevalencia en población asiática de este polimorfismo es inferior a la detectada en la población europea (Xie G et al, 2007).

En la población general se observó una mayor prevalencia de mujeres portadoras del alelo G entre las obesas que aquellas con normopeso. En relación con el alelo G se detecta en nuestro estudio que los hombres y las mujeres presentan mayor perímetro de cintura, más peso en los hombres y obesidad abdominal en las mujeres, pero tras realizar el análisis mediante regresión logística en la asociación del PPARGC1 γ +2962A/G y la obesidad, se observó sólo en las mujeres de la muestra de la población general que las portadoras del alelo G tienen

un mayor riesgo de ser obesas tras el ajuste por la variable edad. Estos resultados están en concordancia con los obtenidos también por el grupo de Esterbauer H (2002), observándose solamente en el grupo de las mujeres una asociación de obesidad abdominal con el alelo G de este SNP. Según explica este grupo en su trabajo, podría observarse este efecto sólo en el sexo femenino debido a la interacción entre la actividad de PPARGC1 y el receptor estrogénico descrita por otros estudios (Knutti D et al, 2000; Tcherepanova I et al, 2000), aunque en los hombres de la población general de nuestro trabajo se observa también mayor peso y un perímetro de cadera mayor en los homocigotos GG.

En referencia a los niveles de lípidos plasmáticos Esterbauer H et al (2002) sólo observaron en las mujeres un aumento del perfil aterogénico, mientras que en la población general de Valencia se observa el aumento de colesterol total, LDL y triglicéridos en el grupo de varones homocigotos GG, presentando un perfil lipídico más aterogénico. Posiblemente el efecto no observado en varones por Esterbauer no se deba solamente a la interacción estrogénica y sea influenciada por otras variables ambientales o genéticas no analizadas. En la población hospitalaria no se observó ninguna asociación de esta variante con las medidas antropométricas y bioquímicas analizadas entre sexos ni en el total de la muestra.

Al analizar la diabetes y este polimorfismo por el grupo de Esterbauer H (2002) se detectó que el haplotipo de la variante menos común en los 2 polimorfismos analizados presentaba menores niveles de glucemia y menor riesgo de diabetes al ajustar por el IMC sólo en las mujeres, pero en dicho análisis en el total de la muestra general de Valencia, observamos un menor riesgo de diabetes mellitus en los GG tras el ajuste por las variables sexo, edad, IMC, perímetro abdominal, realización y tiempo de ejercicio físico. Tal vez, en la población austriaca hubiesen encontrado el efecto también en varones si hubiesen valorado otros factores ambientales importantes para el desarrollo de la diabetes como el desarrollo de la actividad física. No se encuentran en la bibliografía más estudios de este SNP del PPARGC1 en relación con la diabetes, ya que los trabajos relacionados se centran en la anterior variante analizada (G482S o +1564G/A), por lo que cabría confirmar este efecto observado en otras poblaciones.

5.2.3.9 PPARG Pro12Ala

Los PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) han adquirido un extraordinario protagonismo en genómica funcional debido a su elevada capacidad de regulación de la expresión de diversos genes y a sus efectos pleiotrópicos. De los diferentes subtipos de PPARs, el PPAR γ (PPARG) parece el más importante en la regulación de la sensibilidad a la insulina, de la homeostasis lipídica, de la obesidad y fenotipos relacionados (Deeb SS et al, 1998; Ek J et al, 1999; Meirhaeghe A et al, 2000; Robitaille J et al, 2003; Ochoa MC et al, 2004).

La prevalencia del polimorfismo PPARG Pro12Ala varía según las zonas geográficas y el tipo de etnia o población. Los países de origen anglosajón presentan una frecuencia similar, entre 0,11 y 0,15 (Beamer BA et al, 1998; Li WD et al, 2000; Swarbrick MM et al, 2001). No obstante, los países asiáticos son los que presentan menor variabilidad para este polimorfismo, entre 0,004 a 0,04 (Lei HH et al, 2000; Iwata E et al, 2001). En Europa, parece ser que existe un gradiente norte-sur para la variante 12Ala según describe el grupo de Poirier O (2000) en un trabajo realizado en 11 países europeos, pasando desde una frecuencia alélica de 0,21 en países bálticos a 0,07 en los países mediterráneos (Ek J et al, 1999; Valve R et al, 1999; Luan J et al, 2001; Evans D et al, 2001; Schaffler A et al, 2001; Blüher M et al, 2002; Clement K et al, 2000; Vaccaro O et al, 2000; González-Sánchez JL et al, 2002), por lo tanto, nuestra población general estaría en la línea de baja prevalencia europea como comentan Poirier O et al (2000).

La asociación de la variante PPARG Pro12Ala con los parámetros antropométricos, lipídicos, así como con la glucemia o riesgo de diabetes, presenta discrepancias en los resultados obtenidos en diferentes estudios. En la población de Atención Primaria no se observó ninguna asociación de la variante PPARG Pro12Ala con los parámetros antropométricos ni bioquímicos. Tampoco se observó ninguna asociación en otros trabajos europeos como en el estudio EARS II realizado en 11 países, no se observó ninguna asociación de esta variante con parámetros antropométricos ni lipídicos (Poirier O et al, 2000), o en un estudio de casos y controles con sujetos de Italia no se observó ninguna asociación de esta variante con el IMC ni con el síndrome metabólico (Vaccaro O et al, 2000), así como en una muestra de población alemana no se observó ninguna asociación de esta variante con los parámetros antropométricos ni lipídicos (Schaffler A et al, 2001). Tampoco se observó ninguna asociación del alelo 12Ala con el IMC ni con los niveles de insulina postprandial (Luan J et al, 2001) en una muestra de 592 ingleses, ni en un estudio con más de mil franceses se detectó asociación alguna (Clement K et al, 2000), y del mismo equipo de trabajo en una muestra de 3250 sujetos franceses de un estudio de casos y controles, no observaron asociación con

la obesidad y esta variante, pero si detectaron un mayor riesgo de diabetes en los individuos con el alelo 12Pro (Ghoussaini M et al, 2005). Sin embargo, otros trabajos apoyan los resultados de identificar esta variante como factor de riesgo para la obesidad. En la población hospitalaria se observó que los hombres portadores del alelo 12Ala presentaron una mayor cintura que los homocigotos Pro12Pro, por lo que presentaron un índice cintura/cadera más aterogénico. También en algunos trabajos europeos se observan estos resultados, como en una muestra con individuos fineses con un incremento del IMC y del perímetro de cintura de hasta 13 cm entre los Ala12Ala y los Pro12Pro (Valve R et al, 1999), o en una muestra de 1621 individuos daneses se sugiere una interacción en esta variante al observar un mayor peso e IMC en los homocigotos Ala12Ala del grupo de obesos, mientras que en los normopeso se asoció el genotipo 12Ala con un menor IMC (Ek J et al, 1999), así como en un estudio con alemanes diabéticos se asoció el alelo 12Ala con mayor IMC aunque no se observó relación con el riesgo cardiovascular (Blüher M et al, 2002). En otras poblaciones no europeas también se detectó la tendencia a la obesidad, como en población de Taiwan donde detectaron una posible contribución del alelo 12Ala al acúmulo de grasa y mayor IMC (Lei HH et al, 2000), o en un trabajo realizado en dos muestras independientes de Norteamérica se observó una asociación del alelo 12Ala con mayor peso, IMC y con un incremento del perímetro de cintura de 10 cm en varones y 16 cm en mujeres en la muestra con más de 500 sujetos (Beamer BA et al, 1998). Li WD et al (2000) observaron en población norteamericana que el desarrollo de la obesidad fue a una edad más temprana entre los portadores de esta variante.

A nivel lipídico se describen diferentes asociaciones de la variante PPARG Pro12Ala, podemos destacar como el grupo de Swarbrick MM (2001) observó un perfil lipídico más aterogénico sólo en aquellos portadores del alelo 12Ala que eran obesos (mayor concentración de TG y menores niveles de HDL), mientras que en los sujetos con normopeso no detectaron ninguna diferencia entre genotipos. Esto podría explicar que en la población general no se detecten alteraciones lipídicas asociadas a esta variante, mientras que en el total de la muestra hospitalaria se determinaron mayores concentraciones de colesterol LDL en los portadores del alelo 12Ala que los Pro12Pro. También siguiendo este perfil aterogénico, en un trabajo realizado en dos muestras independientes de Norteamérica se observó una asociación del alelo 12Ala con menores niveles de HDL y mayores concentraciones de TG, sin observarse asociación con LDL (Beamer BA et al, 1998). Sin embargo, algunos trabajos han descrito menores niveles de lípidos plasmáticos asociados a esta variante, en esta línea destacamos el estudio en más de 450 sujetos españoles donde se asoció el alelo 12Ala con menores concentraciones de TG en las mujeres (González-Sánchez JL et al, 2002), o en una muestra de diabéticos de Japón al valorar aquellos con un $IMC \geq 23 \text{ kg/m}^2$ se asoció el alelo 12Ala con menor concentración de colesterol total y LDL (Iwata E et al, 2001), así

como el efecto protector frente a la hipertrigliceridemia que observan Evans D et al (2001).

Algunos trabajos también han asociado este polimorfismo como factor protector frente a la diabetes, como el trabajo realizado en sujetos españoles, asociándose el alelo 12Ala con mejor sensibilidad insulínica en las mujeres (González-Sánchez JL et al, 2002) o Li WD et al (2000) observaron un efecto protector del alelo 12Ala frente al desarrollo de la diabetes en población norteamericana. Aunque en nuestras dos poblaciones analizadas no se detectó ninguna asociación con la glucemia basal ni con el riesgo de diabetes mellitus.

Las diferencias observadas entre las diversas poblaciones descritas e incluso en la misma población según su IMC (Ek J et al, 1999; Iwata E et al, 2001), podrían ser debidas a las interacciones gen-nutrientes como describen Luan J et al (2001) con la variante PPARG Pro12Ala en una muestra de 592 ingleses. No obstante, las variaciones en el PPARG sí parecen estar asociadas a un mayor riesgo de obesidad, hiperglucemia y otros componentes del síndrome metabólico.

5.2.4 Discusión de los polimorfismos en genes implicados en trastornos asociados con la obesidad

5.2.4.1 ApoE

Desde la descripción de la secuencia y estructura de la apolipoproteína E humana (Paik YK et al, 1985), se han realizado múltiples estudios por su asociación con los niveles de lípidos plasmáticos según sus variantes alélicas (Sing CF y Davignon J, 1985; Wilson PWF et al, 1994; Gerdes LU et al, 1992; Frikke-Schmidt R et al, 2000). Este trabajo nos ha permitido estimar la prevalencia de las tres variantes comunes del polimorfismo de la ApoE (E2, E3, E4) en una muestra procedente de población general mediterránea española, así como constatar su asociación con la concentración de lípidos plasmáticos y con el riesgo de enfermedad cardiovascular en dicha población, teniendo en cuenta en el análisis los factores relacionados con el estilo de vida.

En Europa, se ha descrito que la frecuencia del alelo E4 disminuye de Norte a Sur, tal como lo hace también el gradiente de mortalidad cardiovascular en dicho continente. El alelo E2 permanece estable geográficamente, mientras que para el alelo E3 existe un gradiente inverso (Lucotte G et al, 1997). De esta forma, la frecuencia alélica más elevada para el alelo E4 (alrededor de un 20%) se alcanzaría en los países nórdicos, situándose por debajo de un 10% en los países del Sur, y el alelo E3 con una frecuencia más elevada en los países del Sur (James RW et al, 1993). Sin embargo, algunos trabajos obtienen unas prevalencias discordantes, como Skoglund-Andersson C et al (2003) y Rump P et al (2002), que hallaron una frecuencia alélica menor tanto en E2 como en E4 respecto a otros trabajos en zona centroeuropea, pero más elevada que la mediterránea manteniendo el gradiente Norte-Sur. En España, no existía ningún estudio realizado en una amplia muestra representativa de la población general para estimar la frecuencia de la ApoE hasta la publicación de nuestro trabajo realizado con parte de la actual muestra de Atención Primaria de esta tesis (Sorlí JV et al, 2002). Algunos de los estudios llevados a cabo en diversas Comunidades Autónomas en los que se ha determinado el genotipo de la ApoE con distintas finalidades, han utilizado una metodología de casos y controles (Corella D et al, 2000), o han seleccionado grupos de individuos con hipercolesterolemia (Peña R et al, 2001; Alonso-Villaverde C et al, 1999) que no permiten estimar la prevalencia de las variantes de la apo E en la población general. Hasta nuestro trabajo existían tres estudios publicados en España que utilizan un diseño transversal para estimar la prevalencia del polimorfismo de la ApoE en muestras aleatorias, aunque utilizando como población base una población laboral, con los posibles sesgos que ello puede conllevar (Muros M y

Rodríguez-Ferrer C, 1996; Gómez-Coronado D et al, 1999; Corella D et al, 2001). Las frecuencias alélicas observadas tanto en nuestra población general como en la hospitalaria, son similares a las detectadas por los estudios españoles que hemos comentado, así como de la población italiana, e inferior a los países del centro y norte de Europa (James RW et al, 1993; Muros M y Rodríguez-Ferrer C, 1996; Lucotte G et al, 1997; Gómez-Coronado D et al, 1999; James RW et al, 1993; Corella D et al, 2001).

De acuerdo con la mayoría de las investigaciones que analizan la asociación entre el polimorfismo de la ApoE y las concentraciones de lípidos plasmáticos, los E2 presentan menos colesterol LDL, el E3 un nivel intermedio y el E4 con mayores niveles (Hallman DM et al, 1991; Wilson PWF et al, 1994; Hagberg JM et al, 2000; Tired L et al, 1994), incluso este efecto es observado en población infantil europea (Rump P et al, 2002). En nuestro estudio al igual que los citados, se ha encontrado que los portadores del alelo E2 presentan las concentraciones de c-LDL más bajas, mientras que los portadores del alelo E4 poseen las más elevadas, situándose los E3 en una posición intermedia. Las diferencias de c-LDL entre genotipos persisten incluso al tener en cuenta la posible influencia de la edad, variables antropométricas y del estilo de vida. A pesar del efecto generalmente descrito de las variantes de la ApoE en las concentraciones de c-LDL, algunos estudios realizados en España en hipercolesterolémicos (Peña R et al, 2001) o en población laboral masculina (Gómez-Coronado D et al, 1999) no han hallado esta asociación. Tampoco Deiana L et al (1998) en Italia o Aguilar CA et al (1999) en México observaron mayores concentraciones de c-LDL en los portadores del alelo E4. En este sentido diversos autores postulan que los factores ambientales pueden desempeñar un papel esencial modulando el efecto de las variantes de la ApoE en las concentraciones de lípidos plasmáticos (Davignon J et al, 1988; Aguilar CA et al, 1999; Hagberg JM et al, 2000). Entre estos factores, ya se han descrito interacciones del polimorfismo de la apoE con la composición grasa de la dieta (Ordovas JM y Schaefer EJ, 1999; Boer JMA et al, 1997) y con el consumo de alcohol en el estudio Framingham y en población valenciana (Corella D et al, 2001; Corella D et al, 2001). En el presente trabajo, debido a la baja prevalencia de los alelos E2 y E4, no se poseía la suficiente potencia estadística para verificar estas interacciones, sobre todo cuando algunas de ellas se han descrito sólo en hombres o sólo en mujeres.

Mayor heterogeneidad existe al evaluar los efectos de las variantes de la ApoE sobre los triglicéridos plasmáticos (TG). En nuestro trabajo previo con parte de esta población (Sorlí JV et al, 2002) así como en el total de la población de esta tesis encontramos que los individuos portadores del alelo E2 presentan concentraciones medias de TG superiores a los no E2, coincidiendo con los resultados de un estudio llevado a cabo por Pablos-Méndez et al (1997), en una población multiétnica de

edad avanzada, y discrepando de la no asociación de este alelo con mayores concentraciones de TG observada en un trabajo previo en población laboral mediterránea más joven (Corella D et al, 2000). Tampoco Humphries SE et al (2001) en Reino Unido observan mayores concentraciones de TG en hombres portadores del alelo E2, ni Rump P et al (2002) en una muestra de niños de Holanda. Aunque Dallongeville J et al publicaron en 1992 un metaanálisis en el que mostraron que tanto los individuos portadores del alelo E2 como los portadores del alelo E4 presentaban mayores concentraciones plasmáticas de TG que los homocigotos E3, los resultados de diversos estudios posteriores han sido dependientes de la edad y de otras características genéticas y ambientales de la población estudiada. Como en la mayoría de los estudios, en esta población no se observa una asociación estadísticamente significativa entre las isoformas de la *APOE* y los niveles de HDL (Schaefer EJ et al 1994; Hsueh WC et al, 2000; Pablos-Méndez A et al, 1997; Muros M y Rodríguez-Ferrer C, 1996). Respecto a la asociación entre el polimorfismo de la ApoE y las concentraciones de lípidos plasmáticos, en la población hospitalaria y a diferencia de la población general, sí se observa que los E2 presentan menores niveles de HDL respecto E3 y E4. También se observa que los E4 presentan mayores niveles de HDL, LDL y TG respecto a las otras formas alélicas, pero sin alcanzar significación estadística probablemente al no poseer la suficiente potencia estadística por el pequeño tamaño de muestra y debido a la baja prevalencia de los alelos E2 y E4. Observándose un resultado inverso al de algunos trabajos en los que se señala la tendencia de menores niveles de HDL en los E4 y mayores en los E2 (Tan CE et al, 2003; Kataoka S et al, 1996; Tired L, 1994), aunque sí se observan resultados similares en una revisión realizada por Mahley RW y Rall SC (2000) donde se aprecia un incremento de HDL de E2 a E3 a E4, aunque sin observarse diferencias estadísticamente significativas.

De las tres variantes comunes, es el alelo E4 el que, en general, se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad (Hallman DM et al, 1991; Davignon J et al, 1999; Lahoz C y Ordovás JM, 1997; Smith JD, 2000). En cuanto a la relación del polimorfismo de la ApoE con el riesgo de enfermedad cardiovascular, los resultados son también heterogéneos para el alelo E2. Si bien algunos estudios han descrito un menor riesgo de enfermedad coronaria en los portadores del mismo en comparación con los homocigotos E3 (Hallman DM et al, 1991; Tired L et al, 1994), otros no encuentran ninguna asociación significativa, y, recientemente, los resultados del estudio Framingham han mostrado un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en hombres portadores de E2 en comparación con los E3 (OR: 1,59). Tanto en nuestro trabajo (Sorlí JV et al, 2002) como en esta tesis, aunque también se detectó un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (OR: 2,11 y OR: 1,60, respectivamente) en los portadores del alelo del alelo E2, tal como se ha sugerido en el estudio EARS para los países del Sur de Europa (Tired L et al, 1994),

no se alcanzó la significación estadística. Mayor consistencia existe entre los diferentes trabajos que investigan la relación entre el alelo E4 y el riesgo de enfermedad cardiovascular, coincidiendo en un incremento del riesgo asociado a dicho alelo (Hallman DM et al, 1991; Tired L et al, 1994; Wilson PW et al, 1996; Hagberg JM, 2000). En función del tipo de diseño realizado, de la población estudiada, o del fenotipo de enfermedad cardiovascular evaluado, la magnitud del riesgo estimado asociado al alelo E4 difiere entre estos estudios. Así, por ejemplo, en un estudio transversal llevado a cabo recientemente en España, en el que participaron 389 personas hipercolesterolémicas (Peña R et al, 2001), tras ajustar por sexo, edad y otros factores, el riesgo de enfermedad coronaria para los individuos portadores del alelo E4, en comparación con los no portadores, se estimó en OR:2,83, y en nuestro trabajo anterior (Sorlí JV et al, 2002) en el que tras ajustar por sexo, edad y otros factores, el riesgo de enfermedad coronaria para los individuos portadores del alelo E4, en comparación con los no portadores, se estimó en OR:5,99. En la población general de esta tesis, el riesgo de enfermedad cardiovascular en los portadores del alelo E4 en comparación con los individuos E3 ha sido superior, en el que tras ajustar por sexo, edad, IMC, HTA, DM, niveles de colesterol, realización de ejercicio físico, así como consumo de alcohol y tabaco, el riesgo de enfermedad coronaria para los individuos portadores del alelo E4, en comparación con los no portadores, estimándose en OR:2,96. Varios factores pueden haber contribuido a estas diferencias en la magnitud del efecto, entre ellos, la categoría de referencia empleada en la comparación, el hecho de tratarse dos grupos poblacionales diferentes, la precisión del estudio y la posible interacción con factores ambientales. Aunque somos conscientes de que un diseño transversal no es el más adecuado para valorar los riesgos asociados a estas variantes alélicas, y que nuestros resultados ofrecen una estimación superior a la publicada en otros estudios de casos y controles o de cohortes, la magnitud estimada podría reflejar alguna interacción ambiental. En este sentido, recientemente se ha descrito (Humphries SE et al, 2001) que el riesgo de enfermedad coronaria en los portadores del alelo E4, se incrementa notablemente en los individuos fumadores con respecto a los no fumadores (RR: 2,79 al comparar los E4 fumadores con los E4 no fumadores). Teniendo en cuenta que la prevalencia de consumo de tabaco en la población estudiada es alta, este hecho podría contribuir a la elevación del riesgo cardiovascular en los individuos con el alelo E4. Por último, comentar que aunque en nuestro estudio previo (Sorlí JV et al, 2002) como en esta tesis, el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular asociado al alelo E4 permanece estadísticamente significativo incluso tras ajustar por las concentraciones de lípidos plasmáticos, tal como señalan también otras investigaciones (Peña R et al, 2001; Pablos-Méndez A et al, 1997), pero el diseño transversal utilizado no nos permite realizar inferencias acerca de si la contribución de dicho alelo al riesgo cardiovascular es independiente o no de las concentraciones de lípidos plasmáticos, o si la mayor prevalencia de portadores del alelo E4 en los afectados de enfermedad cardiovascular sea

marcador de buen pronóstico tras un episodio coronario. Sin embargo, los resultados de los estudios prospectivos llevados a cabo en otras poblaciones, no apoyan dicha inferencia. En cuanto a la relación del polimorfismo de la ApoE con el riesgo de enfermedad cardiovascular, en la población hospitalaria no se observó la relación obtenida en la población general, probablemente debido a las mayores interacciones entre las múltiples patologías, tratamiento dietético y farmacológico de esta población al ser un grupo de especial riesgo cardiovascular, así como el pequeño tamaño de la muestra para una prevalencia tan baja de los alelos E2 y E4.

En el estudio del polimorfismo en el gen de la apolipoproteína E (ApoE) mediante RFLPs en la población hospitalaria se observó una forma poco común denominada E2-Christchurch (Wardell MR et al, 1987), consistente en el cambio de arginina a serina tras la modificación de una citosina por una adenina en la posición 136. Dicho caso tras ser detectado mediante RFLPs fue confirmado mediante la secuenciación de dicho fragmento genómico. Algunos autores han asociado esta forma con una hiperlipoproteinemia tipo III (Wardell MR et al, 1987), pero existe una controversia respecto al efecto de esta variación (Marz W et al, 1998), en nuestro caso fue una mujer obesa que no presentó hipertrigliceridemia, aunque sí tenía antecedentes maternos de dislipemia.

5.2.4.2 CETP TaqIB

El polimorfismo TaqIB ha sido asociado con la actividad de la CETP y los niveles de colesterol HDL. En el estudio Framingham se observó que los hombres y mujeres portadores del alelo B2 tenían una menor actividad de la CETP que los homocigotos B1, con la observación que a menor actividad de la CETP se asocia con un incremento de las concentraciones de HDL (Ordovas JM et al, 2000). En nuestro trabajo, encontramos que los portadores del alelo B2 se asocian con mayores niveles de HDL como en la mayoría de los estudios (Boekholdt SM et al, 2005). No se conoce el mecanismo con el que el polimorfismo TaqIB puede afectar la actividad de la CETP, y no parece que este polimorfismo localizado en el intrón represente una mutación funcional. Sin embargo, este polimorfismo puede tener un efecto en la regulación de la transcripción del gen de la CETP o podría ser un marcador de una mutación funcional de momento desconocida (Thompson JF et al, 2005).

La prevalencia difiere en las distintas poblaciones y etnias estudiadas, siendo mayor la frecuencia de B2 en población mediterránea que en asiática (Corella D et al, 2000), así podemos observar que la frecuencia alélica hallada en población europea es similar a la norteamericana (Ordovas JM et al, 2000; Rump P et al,

2002; Skoglund-Andersson C et al, 2003; Boekholdt SM et al, 2005), así como observar dentro de un mismo país diferencias entre etnias, siendo más frecuente el alelo B2 en la etnia india que en la china, y ésta mayor que en la malaya (Tai ES et al, 2003). La frecuencia del alelo B2 en nuestras dos poblaciones es similar a la descrita en población mediterránea laboral de Valencia (Corella D et al, 2000).

En 1997 describió el grupo de Kuivenhoven JA en una muestra de 17000 hombres holandeses como en el polimorfismo de la CETP TaqIB los individuos B1 presentan mayor concentración plasmática de CETP (un 10,6%), por lo que tienen una mayor actividad enzimática que conduce a una menor concentración plasmática de HDL. Tanto en los hombres como en las mujeres de la población general se observó una tendencia en el incremento del colesterol HDL con el alelo B2 respecto a los B1B1. También en los B2 de la población hospitalaria se observaron mayores niveles de HDL respecto a los B1B1. Aunque la prevalencia del alelo B2 difiere entre las distintas poblaciones, tanto en hombres como en mujeres aumentan los niveles de HDL con la presencia del alelo B2 y mayor si es homocigoto B2. El efecto observado se replica en las distintas etnias y poblaciones analizadas (Boekholdt SM et al, 2005), tanto en población asiática de origen indio, malayo o chino (Tai ES et al, 2003), como en población norteamericana (Ordovas JM et al, 2000), o en población europea adulta (Corella D et al, 2000) o en población infantil holandesa, observándose una tendencia creciente en los niveles de colesterol HDL con el alelo B2 (Rump P et al, 2002).

Pese a observarse mayores niveles de HDL en los portadores B2 de nuestras poblaciones, no se observó una disminución del desarrollo de la enfermedad cardiovascular como describió el grupo de Ordovás JM (2000). Tal vez, si la edad media de la muestra fuese mayor o con una mayor población analizada, se hubiesen obtenido mayores casos de enfermedad cardiovascular para poder observar dicho efecto protector del HDL en los B2.

5.2.4.3 LH -514C/T

La lipasa hepática (LH) es una enzima lipolítica que determina los niveles de colesterol HDL y LDL inversamente a su actividad (Blades B et al, 1993; Watson TDG et al, 1994; Zambon A et al, 1993; Kuusi T et al, 1980), se ha visto que los individuos -514C/C tienen una mayor actividad de LH y presentan menores niveles de HDL y LDL, mientras que los portadores -514T presentan menor actividad y mayores niveles de HDL y LDL (Deeb SS y Peng R, 2000).

La frecuencia del alelo T obtenida en nuestras dos poblaciones analizadas se encuentra en concordancia con la obtenida para otras poblaciones caucásicas en los que se estima dicha frecuencia entre 0,15-0,19, mientras que en otras poblaciones como la japonesa en tres veces mayor, llegando a 0,50 (Inazu A et al, 2001).

Respecto a los niveles de lípidos plasmáticos, el grupo de Inazu A (2001) estimó una diferencia entre portador T y CC de 3,8 mg/dL de HDL en una muestra de 299 japoneses. En nuestro trabajo, sólo en el grupo de mujeres, tanto de la población de Atención Primaria como en la hospitalaria, se observaron diferencias en los niveles de HDL entre las portadoras T y las CC, 3,2 mg/dL de diferencia en las mujeres de la población general y 7,3 mg/dL en las mujeres obesas hospitalarias. Además en el grupo de mujeres se observó una importante tendencia al incremento del colesterol LDL en las portadoras del alelo T, tanto en la población general como en la hospitalaria (diferencia de 33,3 mg/dL de LDL entre homocigotas TT y CC de la población de Atención Primaria y de 70,6 mg/dL en la muestra hospitalaria). Es posible que las diferencias de HDL y LDL en ambas muestras se observen solamente en las mujeres debido a interacciones entre el polimorfismo analizado o la actividad de este enzima y factores ambientales como podrían ser el tabaquismo, consumo de alcohol, factores dietéticos, etc. que difieren entre sexos. Apoyando esta idea ya se han descrito influencias entre factores dietéticos como la ingesta de grasas y el LH -514C/T (Ordovas JM et al, 2002), así como interacciones entre el tabaco con otros polimorfismos relacionados con el metabolismo de lípidos plasmáticos (Corella D et al, 2002).

En la bibliografía actual no existen trabajos en los que analicen el polimorfismo -514C/T con la obesidad humana, pero Farahani P et al (2004) sugieren tras un estudio con roedores que las formas alélicas de la lipasa hepática influyen en la obesidad, según los autores han revelado un efecto desconocido de la LH sobre la obesidad. Tras realizar en la población de Atención Primaria el estudio del polimorfismo LH -514C/T con los parámetros antropométricos, se observó un índice cintura/cadera medio más elevado en los homocigotos TT. Mediante el análisis de regresión logística se halló una asociación de la LH con la obesidad abdominal o tipo androide, observándose que los TT tienen un mayor riesgo de presentar un ICC>1 (OR=2,96). Además en el grupo de los varones se vió no sólo un perímetro abdominal mayor, sino también un IMC medio mayor en los TT, aunque al analizar la asociación de la LH y la obesidad, se observó que los TT tienen un mayor riesgo de ser obesos (OR=3,33) pero sin alcanzar la significación estadística tras el ajuste por variables de confusión. Tras el análisis de la composición corporal se determinó en el total de la muestra hospitalaria, que los sujetos con el alelo T presentaron menos masa magra respecto a los CC. Como describen en su trabajo Purnell JQ et al (2000) en un trabajo realizado con humanos sometidos a una dieta de 1200 kcal, se observó una correlación entre la actividad

de la lipasa hepática y la grasa abdominal, de manera que a mayor cambio de peso, mayor es el cambio de actividad de esta enzima. Por lo tanto, podría suponerse que en los sujetos TT que poseen menor actividad de la lipasa hepática (Deeb SS y Peng R, 2000), el cambio de peso sería menor, por lo que los TT perderían peso con mayor dificultad, favoreciendo el desarrollo de la obesidad como observamos en nuestra población. Sería necesario replicar estos resultados en otras poblaciones y confirmar la posible asociación de esta variante con el desarrollo de la obesidad.

5.3 Discusión de la secuenciación del exón del receptor de la melanocortina (*MC4R*)

El gen *MC4R* se expresa en regiones hipotalámicas relacionadas con el control del apetito, al activarse estimula las vías anorexígenas e inhibe las vías orexígenas, por lo tanto las diferentes variantes de este gen serán candidatos para el desarrollo de la obesidad (Rosmond R et al, 2001; Zurbano-Inchusta R et al, 2004). Ante alteraciones del *MC4R* se caracteriza un fenotipo con hiperfagia compulsiva desde la infancia, con una obesidad moderada-grave, hiperinsulinemia, función neuroendocrina normal (crecimiento, reproducción, tiroides) y alteraciones poco significativas del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (Farooqi IS et al, 2000). El hecho de ser codificado el gen del *MC4R* por un único exón ha favorecido su estudio, por lo que se han descrito numerosas mutaciones en familias con obesidad de carácter dominante y observándose su baja prevalencia en población de países mediterráneos como Francia, Italia, España o Turkia (Dubern B et al, 2001; Vaisse C et al, 2000; Miraglia del Giudice E et al, 2002; Marti A et al, 2003; Mergen M et al, 2001), en poblaciones del centro y norte de Europea (Hinney A et al, 1999; Larsen LH et al, 2004), así como en países asiáticos (Kobayashi H et al, 2002). En algún trabajo se estima que alrededor del 5% de los casos de obesidad severa podrían presentar una mutación en el gen *MC4R* (Branson R et al, 2003), pero la realidad es que las mutaciones en este receptor son poco prevalentes, su frecuencia es del 1-5% en sujetos obesos. En estudios de diferentes zonas europeas, como en Alemania, se observa una frecuencia de mutaciones en el *MC4R* similar tanto en individuos obesos, normopeso o en pacientes con trastornos alimentarios tipo anorexia o bulimia (Hinney A et al, 1999), o en los países escandinavos con una frecuencia estimada de mutaciones en este gen del 2,5% en individuos con un IMC>30 kg/m² (Larsen LH et al, 2004).

En nuestro estudio de secuenciación del *MC4R*, pese a que se seleccionaron para la muestra aquellos pacientes con más antecedentes familiares de obesidad para aumentar la probabilidad de identificar alguna mutación, sólo se observó en uno de los pacientes de la población hospitalaria una mutación en heterocigosis en el rs34114122 o -178 A/C del promotor del gen del receptor de la melanocortina (*MC4R*), dicha variación ya había sido descrita en un trabajo con población adulta de Estados Unidos y en población infantil de Francia (Lubrano-Berthelie C et al, 2003), dicha mutación fue la más frecuente entre todas las descritas en ambas muestras. No se observaron más variantes genéticas en el resto de la muestra analizada mediante secuenciación, por lo que se muestra la baja prevalencia de mutaciones en el gen del receptor de la melanocortina en esta población obesa de

alto riesgo. Estas mutaciones se asocian a una herencia codominante y se parecen más a la obesidad poligénica que a los trastornos monogénicos de obesidad, este hecho junto a su baja prevalencia en la población impide realizar estudios de asociación para comprobar su posible funcionalidad en el desarrollo de la obesidad.

5.4 Discusiones de las interacciones obtenidas

En esta sección se discuten las diferentes interacciones gen-gen o gen-ambiente observadas en las dos poblaciones estudiadas.

5.4.1 Discusión sobre la interacción entre la *APOE* y la *CETP TaqIB* en los niveles de colesterol HDL (mg/dL)

Los resultados obtenidos en este estudio ponen de manifiesto una interacción entre los polimorfismos de la *CETP TaqIB* y las isoformas de la *APOE*. Este hecho podría explicar los diferentes resultados publicados respecto a la asociación de la ApoE y los niveles plasmáticos de colesterol HDL, observándose resultados inconsistentes entre los diversos trabajos (Schaefer EJ et al 1994; Frikke-Schmidt R et al, 2000). Aunque en la mayoría de los estudios no se observa una asociación estadísticamente significativa entre las isoformas de la *APOE* y los niveles de HDL (Schaefer EJ et al 1994; Hsueh WC et al, 2000; Pablos-Méndez A et al, 1997; Muros M y Rodríguez-Ferrer C, 1996), en algunos trabajos se señala la tendencia de menores niveles de HDL en los E4 y mayores en los E2 (Tan CE et al, 2003; Kataoka S et al, 1996; Tiret L, 1994) y en otros estudios sólo se encuentra una asociación de E4 con menores niveles de HDL (Gomez-Coronado D et al, 1999; Dallongeville J et al, 1992). Sin embargo, en una revisión realizada por Mahley RW y Rall SC (2000) se observa un incremento de HDL de E2 a E3 a E4, aunque sin observarse diferencias estadísticamente significativas.

En este trabajo no encontramos una asociación entre *APOE* y HDL cuando el efecto de este polimorfismo se estudia por sí solo, pero cuando se considera la interacción entre *CETP-TaqIB* y las isoformas de la *APOE* encontramos dicha asociación en las dos poblaciones estudiadas. De forma que los menores niveles de HDL asociados a la forma E4 se observan sólo en el caso de los portadores de la variante *CETP-B1*, mientras que la interacción de los portadores E4 con *CETP-B2* presentan mayores niveles de HDL, y de forma inversa se observan mayores niveles de HDL en los E2 con la variante *CETP-B1*, mientras que presentaron menores niveles en los *CETP-B2*. La isoforma E3 presentó una situación intermedia, aunque los B2 presentaron mayores niveles de HDL como ya comentamos en la discusión de la *CETP TaqIB*. Estos resultados estarían de acuerdo con Miltiados G et al (2005) que estudió 200 sujetos griegos con normolipemia y observó que los portadores E4 en la *APOE*, B1 en la *CETP* y los T

del gen A347T de la *ApoA4* tenían menores niveles de HDL en comparación con los no portadores de esta combinación.

Para explicar el efecto observado habría que considerar los mecanismos fisiológicos así como los resultados obtenidos en algunos trabajos, ya que en situaciones de actividad deficitaria de CETP hay un aumento en el tamaño de las HDL, asociado a un enriquecimiento de apoE en su superficie (Yamashita S et al, 1990). Por tanto, dado que las formas B2 se asocian a una menor actividad y concentración de CETP que las formas B1 (Hannuksela ML et al, 1994; Kuivenhoven JA et al, 1997; Gudnason V et al, 1999), parece razonable pensar que en el genotipo CETP-B2 existan HDL de mayor tamaño (Ordovas JM et al, 2000), enriquecidas en apoE, frente a los individuos B1 que presentaran partículas HDL más pequeñas y empobrecidas relativamente en apoE, que habrá sido transferida a las VLDL.

Estudios preliminares muestran que la apoE incrementa la actividad de la CETP, sugiriendo que la apoE modifica los niveles de HDL indirectamente mediante la actividad de la CETP en plasma (Kinoshita M et al, 1993). En otros estudios se observa que los niveles plasmáticos de apoE son en parte determinados por el polimorfismo de la *APOE*, observándose el alelo E2 con mayores concentraciones de apoE y el alelo E4 con menores niveles (Schiele F et al, 2000; Vincent-Viry M et al, 1998). Algunos trabajos sugieren que el efecto del genotipo APOE sobre la actividad de la CETP depende de la ingesta de colesterol (Martin LJ et al, 1993), observándose que los E2 responden a esta ingesta con un aumento de los niveles plasmáticos de CETP y un descenso de la concentración de HDL, mientras que los E4 muestran menores niveles plasmáticos de CETP y mayor concentración de HDL, observándose una situación intermedia en los E3. Además existe controversia sobre si el receptor scavenger B1 (SR-B1), principal receptor en el catabolismo hepático de las HDL (Li X et al, 2002), podría ligar también directamente a la apoE (Varban ML et al, 1999; Bultel-Brienne S et al, 2002), si bien esta interacción directa es posible, la ApoE podría facilitar la presentación de las HDL al SR-B1 por un mecanismo indirecto, consistente en una unión cooperativa de los diferentes receptores que permitiría la captación de las HDL por el SR-B1. Este mecanismo es consistente con el papel crucial de ApoE en la captación de las HDL por parte del SR-B1.

Teniendo en cuenta que se ha demostrado que el tamaño de las partículas de HDL es mayor en los portadores B2 que en los B1/B1 (Ordovas JM et al, 2000), y que la apoE es esencial para la formación de grandes partículas de HDL (Krimbou L et al, 2003; Jiang XC et al, 2003), parece razonable la hipótesis que los B2 al tener partículas de HDL más ricas en apoE que los homocigotos B1 y considerando que la adquisición de apoE por las partículas de HDL modifica la interacción de

LDL con los receptores apoE (Dergunov AD et al, 2000), nosotros sugerimos que el número de apoE en las partículas de HDL es esencial para la interacción con el receptor.

En los sujetos B2 las grandes partículas de HDL enriquecidas con apoE permitirían una eficiente interacción con los receptores independientemente de la afinidad del receptor apoE, el cuál vendría determinado por el genotipo *APOE* (Frikke-Schmidt R et al, 2000). Por lo tanto, en los B2 las partículas de HDL son presentadas eficientemente y atraídas por el receptor HDL, prevaleciendo la estimulación de la apoE en la actividad de la CETP sobre la afinidad del receptor apoE. Por otro lado, en los sujetos B1/B1 las pequeñas partículas de HDL pobres en apoE tienen limitada la capacidad de presentar las partículas de HDL al receptor scavenger B1, observándose en este caso como las formas más afines (E4) determinarían una captación mayor de HDL y unos niveles inferiores de HDL sérico, respecto a las formas neutras (E3) o poco afines (E2), siendo estas últimas las que presentarían niveles más elevados de HDL expresando así una captación insuficiente de HDL. Por esta razón, en los homocigotos B1 la presentación de HDL depende de la diferente afinidad entre el tipo de *APOE* y el receptor SR-B1, mientras que en los B2 este efecto queda enmascarado por la gran cantidad de apolipoproteína.

En conclusión, hemos observado esta interacción entre los polimorfismos de la *CETP-TaqIB* y la *APOE* en los niveles de colesterol HDL tanto en hombres como en mujeres, es compatible con algunas publicaciones y podría explicar los inconsistentes resultados obtenidos en otros trabajos entre la asociación de la ApoE y los niveles de HDL. Además podemos destacar como esta interacción se replica tanto en la muestra de Atención Primaria como en la muestra hospitalaria.

5.4.2 Discusión de la interacción entre la LEP -2548G/A y el RLEP Q223R en el peso medio (kg)

Los resultados obtenidos en este trabajo ponen de manifiesto una interacción entre los polimorfismos LEP -2548G/A y el RLEP Q223R en las dos poblaciones estudiadas. Estos resultados podrían explicar los resultados discrepantes observados en los distintos trabajos descritos para estas dos variantes (Mammes O et al, 1998; Li WD et al, 1999; Le Stumff C et al, 2000; Gotoda T et al, 1997; Chagnon YC et al, 2000; Wauters M et al, 2001).

En puntos anteriores hemos desarrollado las dos variantes mencionadas independientemente, no observando ninguna asociación de la variante LEP -2548G/A con los parámetros antropométricos, mientras que para el RLEP Q223R hemos determinado un efecto protector del alelo R frente a la obesidad tanto en la población general como en la hospitalaria. Pero al determinar el peso medio en kg de ambas poblaciones, se observa que los sujetos portadores de la variante -2548A del gen de la LEP presentan un mayor peso que los sujetos en homocigosis GG, pero esta relación sólo se observa en los sujetos en homocigosis QQ para el polimorfismo RLEP Q223R, sin embargo, la relación se invierte en aquellos sujetos portadores del genotipo 223R, en los cuales los portadores A para la variante LEP -2548G/A son los que pesan menos respecto a los homocigotos GG. Es decir, el efecto protector del alelo R descrito para ambas muestras se observa en los portadores del alelo A del polimorfismo LEP -2548G/A, mientras que no se detecta en los GG.

En la bibliografía no está descrita esta interacción, incluso Portolés O et al (2006) en un estudio de casos y controles de población mediterránea de Valencia no observó dicha interacción. Pero al analizar los trabajos realizados sobre la leptinemia y la actividad de su receptor, podemos observar como Considine RV et al (1996) describen en su trabajo la ausencia de diferencias en la expresión del receptor de la leptina a nivel hipotalámico entre sujetos obesos y delgados, por lo que la resistencia a la leptina, es decir, los niveles elevados de leptinemia en humanos obesos no se deben a un defecto de receptor de leptina. Pero Ogier V et al (2002) sugieren que la obesidad humana se asocia con un descenso del nivel plasmático de receptor de leptina (PRL) en una muestra de más de 200 sujetos, donde observan los menores niveles de PRL en obesos y sujetos con sobrepeso, así como mayores niveles en hombres que en mujeres. Además Ogawa T et al (2004) determinaron en una muestra de 419 japoneses una correlación negativa de IMC y leptina con los niveles plasmáticos de receptor de leptina, por lo que a mayor nivel de PRL menor IMC y menor nivel de leptinemia. Como en la mutación Q223R del Rlep se ha sugerido que el cambio de aminoácido de glutamina (Q) por una arginina (R) ocasiona un cambio de carga eléctrica pasando de neutra a positiva, que puede afectar la funcionalidad del receptor y alterar su capacidad de unión a la leptina, pudiendo aumentar los niveles plasmáticos de leptina modulando el riesgo de obesidad al no actuar esta hormona como en la mutación monogénica del *Rlep* (Clement K et al, 1998). Sin embargo, en la mutación monogénica de la *Lep* se observan bajos niveles de leptina (Montague CT et al, 1997; Echwald SM et al, 1997) que conducen a una obesidad reversible tras la administración subcutánea de leptina (Farooqi IS et al, 1999; Farooqi IS et al, 2002) al encontrarse el receptor normofuncionante. Por lo tanto, cabría pensar que la obesidad se favorecería por un déficit de leptina o por una alteración del receptor de ésta, que aunque tuviera altos niveles no realizaría una función completa. Basándonos en Quinton ND et al

(2001), cuando midieron la actividad del receptor de la leptina para estudiar el posible cambio en la función receptora del polimorfismo Q/R, observándose que los portadores del alelo Q tenían menores niveles de leptina y mayor actividad LBA (leptin-binding-activity) en sangre, por lo que los portadores R de esta variante tendrían una menor actividad enzimática, aumentando la leptinemia, teniendo un efecto protector contra la obesidad. Pero este efecto beneficioso se expresaría si los niveles de leptina fueran elevados como es el caso de los sujetos con el alelo A de la variante LEP -2548G/A (Mammès O et al, 1998), ya que los individuos GG al presentar niveles bajos de leptinemia respecto los portadores A, aún teniendo menor actividad LBA, ésta sería suficiente para una leptina plasmática relativamente baja y la mantendría en estos niveles.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que los datos hallados en la bibliografía actual son discordantes como comentamos en los apartados donde desarrollamos estos polimorfismos de forma independiente, ya que discrepan en la determinación de los niveles de leptina plasmática tanto en las formas genotípicas de la variante LEP -2548G/A (Mammès O et al, 1998; Hoffsted J et al, 2002; Le Stunff C, 2000) como para el polimorfismo Rlep Q223R (Chagnon YC et al, 2000; Yiannakouris N et al, 2001; Quinton ND et al, 2001). Por lo tanto, sería necesario realizar un estudio determinando los niveles de leptinemia según las dos variantes analizadas en esta población para poder asociarlas con su efecto sobre el desarrollo de la obesidad.

5.4.3 Discusión de la interacción entre la LPL Ser447Stop y el RB3 Trp64Arg en el IMC medio (kg/m²)

En la población hospitalaria no observamos asociación directa entre el polimorfismo LPL Ser447Stop y las medidas antropométricas, mientras que sí observamos un aumento de la prevalencia de la variante RB3 Trp64Arg en los sujetos con obesidad mórbida, pudiendo relacionar esta variante con un aumento del IMC como sugieren otros estudios (Kurabayashi T et al, 1996; Urhammer SA et al, 1996; Silver K et al (1997), aunque en otros muchos trabajos de diferentes etnias no se ha observado esta asociación (Ueda K et al, 1997; Lin SY et al, 1999; Sheu WH et al, 1999; Tchernof A et al, 1999; Buettner R et al, 1998; Pulkkinen A et al, 1999). Estas diferencias entre poblaciones pueden ser debidas a interacciones gen-ambiente o gen-gen como podría ser el observado en nuestro caso, ya que los resultados obtenidos en este trabajo ponen de manifiesto una interacción entre los polimorfismos de la LPL Ser447Stop y las isoformas del RB3 Trp64Arg en el IMC de la población hospitalaria. Este hecho podría explicarse con los diferentes

resultados publicados respecto a la asociación de la actividad beta-adrenérgica que suprime la transcripción del gen *LPL* en los adipocitos (Shilo L et al, 1994), ya que la actividad catecolaminérgica regula fisiológicamente la síntesis de lipoproteinlipasa en los adipocitos, este fenómeno puede contribuir al impacto favorable del ejercicio físico aeróbico en la obesidad visceral o a otros efectos de la actividad simpática (McCarty MF, 2001), además la supresión de expresión de la *LPL* se produce principalmente en los adipocitos viscerales y no en tejido subcutáneo como se ha demostrado en roedores (Shimomura I et al, 1993).

Como sugieren Proenza AM et al (2000) en su trabajo en población turca, y aunque analizan en la *LPL* dos polimorfismos diferentes (*LPL* Hind III y *LPL* PvuII) al que nosotros detectamos esta interacción (*LPL* Ser447Stop), según este autor, los genes *UCPI*, *LPL* y *RB3* presentan juntos una susceptibilidad de la obesidad y las alteraciones metabólicas relacionadas, detectando diferencias lipídicas y glucídicas sólo en obesos según los haplotipos de dichos polimorfismos analizados. También Corella D et al (2001) observaron una interacción del *RB3* y la *LPL*, entre el polimorfismo *LPL* Hind III y la variante *RB3* Trp64Arg, observando sólo en mujeres Hind III – con 64Arg un descenso del IMC, mientras que las mujeres Hind III + con 64Arg presentaron mayor IMC, mientras que este efecto no se detectó en aquellas homocigotas Trp64Trp. Ukkola O et al (2001) estudió 742 individuos canadienses y observó una interacción entre el locus de la *LPL*, el *RB2* y el receptor de glucocorticoides a nivel del metabolismo lipídico e insulínico, sugiriendo una interacción gen-gen con efectos en la etiología de factores de riesgo cardiovascular. Por lo tanto, si parece ser que la actividad de la *LPL* podría afectar a la vía catecolaminérgica, en las diferentes variantes polimórficas que podemos encontrar del gen *LPL*, al modificarse su actividad, afectaría al efecto catecolaminérgico.

En nuestro trabajo, tanto en los hombres como en las mujeres de la población hospitalaria se observa un gran incremento del IMC en el haplotipo 447Stop-64Arg respecto a los portadores 64Arg en homocigosis Ser447Ser y frente a los no portadores de la isoforma 64Arg, donde no se observan diferencias si presentan o no la variante 447Stop (figura 4.86). Las mujeres 447Stop-64Arg presentan más de 14 kg/m² de diferencia respecto al resto de mujeres, y aunque en los hombres no llega a alcanzarse la significación estadística debido seguramente al pequeño tamaño muestral, también se puede observar dicha tendencia, donde los varones 447Stop-64Arg presentan más de 5 kg/m² de diferencia respecto al resto del grupo. Aunque podría ser que en los hombres no llegase a alcanzar tal magnitud de efecto, ya que como refleja McCarty MF (2001) en su trabajo, la actividad y expresión de la *LPL* a nivel de la grasa visceral también es modificada por los estrógenos y la testosterona.

6

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos nos permiten llegar a las siguientes conclusiones:

1. Se ha detectado una alta prevalencia, mayor en mujeres, de sobrepeso y obesidad en la población de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana. Este exceso de peso corporal se asocia con otras variables del metabolismo lipídico e hidrocarbonado, tensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular contribuyendo a un perfil más desfavorable en estas personas.
2. De las variantes genéticas estudiadas en los genes relacionados con obesidad, no resultaron polimórficas en ninguna de las dos poblaciones analizadas, las variantes rs1561726 y 10171 A/T del gen PLIN, Leu7Pro del NPY y Arg51Gln de la ghrelina. Por otra parte, las variantes más prevalentes han sido: -2548 G/A de la Lep, +2962 A/G del PPARGC1 γ , +1564 G/A del PPARGC1 γ , Q223R del Rlep y -866 G/A de la UCP 2.
3. Al estudiar la relación entre los polimorfismos genéticos en los genes candidatos seleccionados y las distintas variables antropométricas, se han obtenido varias asociaciones estadísticamente significativas, destacando las siguientes variantes:
 - a) Tanto en la población general como en la hospitalaria, el polimorfismo Q223R en el gen del receptor de la leptina que regula el control de la ingesta de los alimentos.
 - b) De los genes relacionados con la termogénesis, en la población general el polimorfismo -3826 A/G en el gen de la UCP1, mientras que en la hospitalaria las variantes Hind III de la LPL, Trp64Arg del RB3, -3826 A/G en el gen de la UCP1 y -866 G/A en el gen de la UCP2.
 - c) De los genes implicados en la adipogénesis, en ambas poblaciones los polimorfismos 11482 G/A y 13041 A/G del gen PLIN, las variantes +1564 G/A y +2962 A/G del gen PPARGC1 γ ; y sólo en la población hospitalaria las variantes 16209 T/C y 14995 A/T del gen PLIN.
 - d) En ambas poblaciones, de los genes implicados en trastornos asociados con la obesidad, principalmente con el metabolismo lipídico, el polimorfismo -514 C/T del gen de la lipasa hepática.

4. Se han encontrado variantes genéticas moduladoras del metabolismo lipídico, entre las que subrayamos las siguientes asociaciones en ambas poblaciones:

- a) La variante mutada del polimorfismo Hind III del gen de la LPL con una menor trigliceridemia.
- b) La forma alélica E4 del polimorfismo en el gen de la APOE con mayores concentraciones de colesterol LDL.
- c) El alelo B2 de la variante TaqIB del gen de la CETP con mayores concentraciones de colesterol HDL.

5. Se ha encontrado una clara asociación entre algunas variantes genéticas y la ingestión de alimentos, entre ellas cabe señalar la asociación entre los polimorfismos -2548 G/A del gen de la leptina y Q223R en el gen del receptor de la leptina asociadas a un diferente consumo de lípidos en población obesa hospitalaria y en población general.

6. Con respecto a la asociación de genes y enfermedades relacionadas con la obesidad, destacar la asociación entre el polimorfismo de la APOE con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Se asociaron con riesgo de diabetes las variantes -3826 A/G del gen de la UCP 1, 13041 A/G y 14995 A/T en gen de la PLIN, +1564 G/A y +2962 A/G del gen PPARGC1 γ en la población general y el polimorfismo Ser447Stop de la LPL en la población hospitalaria. En la población obesa hospitalaria hay que subrayar la asociación del polimorfismo +1564 G/A en el PPARGC1 con menor riesgo de hipertensión.

7. Se detectaron las siguientes interacciones gen-gen entre las siguientes variantes: Una interacción gen-gen entre los polimorfismos comunes de ApoE y CETP que determina los niveles de colesterol HDL en ambas poblaciones; en la población hospitalaria existe una interacción entre la variante -2548 G/A del gen de la leptina y el Q223R receptor de la leptina que influye en el peso medio, así como entre las variantes Ser447Stop de la LPL y Trp64Arg del RB3 que interviene en el IMC en mujeres.

8. Existe una gran complejidad de las múltiples contribuciones genéticas y ambientales en la etiología de la obesidad y parámetros relacionados, que es necesario seguir estudiando y analizando desde la integración genómica y ambiental para obtener un mejor conocimiento que posibilite una mayor individualización en la prevención y tratamiento.

En este Capítulo se han incluido todas las referencias manejadas a lo largo de esta tesis según el orden alfabético:

Abate N. Obesity and cardiovascular disease. Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *J Diabetes Complications* 2000;14(3):154-174

Agerholm-Larsen B, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Steffensen R, Nordestgaard BG. Common cholesteryl ester transfer protein mutations, decreased HDL cholesterol, and possible decreased risk of ischemic heart disease: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2000;102(18):2197-2203

Aguilar CA, Talavera G, Ordovas JM, Barriguete JA, Guillen LE, Leco ME, Pedro-Botet J, Gonzalez-Barranco J, Gómez-Pérez FJ, Rull JA. The apolipoprotein E4 allele is not associated with an abnormal lipid profile in a Native American population following its traditional lifestyle. *Atherosclerosis* 1999;142(2):409-414

Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413-437

Ahn YI, Kamboh MI, Hamman RF, Cole SA, Ferrell RE. Two DNA polymorphisms in the lipoprotein lipase gene and their associations with factors related to cardiovascular disease. *J Lipid Res* 1993;34(3):421-428

Ajani UA, Lotufo PA, Gaziano JM, Lee IM, Spelsberg A, Buring JE, Willett WC, Manson JE. Body mass index and mortality among US male physicians. *Ann Epidemiol* 2004;14(10):731-739

Alastrue A, Rull M, Formiguera X, Broggi MA. Tratamiento quirúrgico de la obesidad. *Nutr Obes* 1999;2:179-198

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-553

Alegria E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, Leon M, Casasnovas JA, Luengo E, del Río A, Ferreira I; Investigadores del registro MESYAS. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(7):797-806

Aleman M. ¿Es necesario tratar la obesidad? Postura escéptica. *Nutr Obes* 2000;3:47-52

Alfenas RC, Mattes RD. Effect of fat sources on satiety. *Obes Res* 2003;11(2):183-187

Alford BB, Blankenship AC, Hagen RD. The effects of variations in carbohydrate, protein, and fat content of the diet upon weight loss, blood values, and nutrient intake of adult obese women. *J Am Diet Assoc* 1990;90(4):534-540

Allison DB, Fontaine KR, Heshka S, Mentore JL, Heymsfield SB. Alternative treatments for weight loss: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2001;41(1):1-28

Alonso-Villaverde C, Sardà P, Vallbé JC, Heras M, Pérez-Jimenez F, Pedro-Botet JC, Ros-Rahola E, Masana L. Manifestaciones clínicas de la hipercolesterolemia familiar en una población mediterránea. *Med Clin (Barc)* 1999;113(14):521-525

Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2081-2086

Alvarez-León EE, Ribas-Barba L, Serra-Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)* 2003;120(5):172-174

Ambye L, Rasmussen S, Fenger M, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S, Urhammer SA. Studies of the Gly482Ser polymorphism of the peroxisome proliferators-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PGC-1alpha) gene in Danish subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;76(2):175-179

American Association of Clinical Endocrinologist/American College of Endocrinology (AACE/ACE). Obesity Task Force. AACE/ACE Position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity. *Endocr Pract* 1998;4(5):297-330

Anderson AS. How to implement dietary changes to prevent the development of metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000;83(Suppl 1):S165-168

Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001;9(Suppl 4):326S-334S

Andrulionytė L, Zacharova J, Chiasson JL, Laakso M; STOP-NIDDM Study Group. Common polymorphisms of the PPAR-gamma2 (Pro12Ala) and PGC-1alpha (Gly482Ser) genes are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOP-NIDDM trial. *Diabetologia* 2004;47(12):2176-2184

Antonarakis SE. Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. Nomenclature Working Group. *Hum Mutat* 1998;11(1):1-3

Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, Monereo S, Moreno B. Obesidad y Riesgo Cardiovascular. Estudio DORICA. Madrid: Panamericana, 2004

Aranceta J, Perez-Rodrigo C, Serra-Majem L, Ribas L, Quiles-Izquierdo J, Vioque J, Foz M; Spanish Collaborative Group for the Study of Obesity. Influence of sociodemographic factors in the prevalence of obesity in Spain. The SEEDO '97 Study. *Eur J Clin Nutr* 2001;55(6):430-435

Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2005;125(12):460-466

Aranceta J, Serra-Majem L, Ribas L, Pérez C. Factores determinantes de la obesidad en la población infantil y juvenil española. Estudio enKid. Barcelona: Masson; 2001:109-128

Arlequin home page. A software for population genetics data analysis. 2004. En: (<http://amthro.unige.ch/arlequin>).

Arner P. Impact of visceral fat. *Int J Obes* 1997;21:S20

Arrizabalaga JJ, Calañas-Continento A, Vidal J, Masmiquel L, Díaz-Fernández MJ, García-Luna PP, Monereo S, Moreira J, Moreno B, Ricart W, Cordido F. Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. *Endocrinol Nutr* 2003;50(Supl.4):1-38

Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003;14(2):101-106

Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice de HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001;117(14):530-533

- Astrup A, Breum L, Toubro S, Hein P, Quaade F. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(4):269-277
- Astrup A, Buemann B, Christensen NJ, Toubro S. Failure to increase lipid oxidation in response to increasing dietary fat content in formerly obese women. *Am J Physiol* 1994;266(4 Pt 1):E592-599
- Astrup A, Gotzsche PC, van de Werken K, Ranneries C, Toubro S, Raben A, Buemann B. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;69(6):1117-1122
- Banegas JR, Lopez-Garcia E, Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(2):201-208
- Barbany M, Carrillo M. Tratamiento dietético de la obesidad. *Nutr Obes* 1999;2:226-236
- Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000;404(6778):644-651
- Baumgartner RN, Waters DL, Morley JE, Patrick P, Montoya GD, Garry PJ. Age-related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat. *Metabolism* 1999;48(3):378-384
- Beamer BA, Yen CJ, Andersen RE, Muller D, Elahi D, Cheskin LJ, Andres R, Roth J, Shuldiner AR. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes* 1998;47(11):1806-1808
- Benecke H, Topak H, von zur Mühlen A, Schuppert F. A study on the genetics of obesity: influence of polymorphisms of the beta-3-adrenergic receptor and insulin receptor substrate 1 in relation to weight loss, waist to hip ratio and frequencies of common cardiovascular risk factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108(2):86-92
- Bennett SA, Magnus P. Trends in cardiovascular risk factors in Australia. Results from the National Heart Foundation's Risk Factor Prevalence Study, 1980-1989. *Med J Aust* 1994;161(9):519-527
- Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclanon A, Maffrand JP, Le Fur G, Oury-Donat F, Soubrie P. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acip30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003;63(4):908-914
- Bhaskar LV, Thangaraj K, Shah AM, Pardhasaradhi G, Praveen Kumar K, Reddy AG, Papa Rao A, Mulligan CJ, Singh L, Rao VR. Allelic variation in the NPY gene in 14 Indian populations. *J Hum Genet* 2007;52(7):592-598
- Biery AJ, Ebbesson SO, Shuldiner AR, Boyer BB. The beta(3)-adrenergic receptor TRP64ARG polymorphism and obesity in Alaskan Eskimos. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(12):1176-1179
- Blades B, Vega GL, Grundy SM. Activities of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in postheparin plasma of patients with low concentrations of HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb* 1993;13(8):1227-1235
- Blanchette-Mackie EJ, Dwyer NK, Barber T, Coxey RA, Takeda T, Rondinone CM, Theodorakis JL, Greenberg AS, Londos C. Perilipin is located on the surface layer of intracellular lipid droplets in adipocytes. *J Lipid Res* 1995;36(6):1211-26
- Blüher M, Klemm T, Gerike T, Krankenberg H, Schuler G, Paschke R. Lack of association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-2 gene variants and the occurrence of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2002;146(4):545-551
- Blundell JE. Perspective on the central control of appetite. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14 (Suppl 4):160S-163S
- Blundell JE, Burley VJ, Cotton JR, Lawton CL. Dietary fat and the control of energy intake: evaluating the effects of fat on meal size and postmeal satiety. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(Suppl 5):772S-777S

Blundell JE, Goodson S, Halford JC. Regulation of appetite: role of leptin in signalling systems for drive and satiety. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25 (Suppl 1):S29-34

Blundell JE, Lawton CL, Cotton JR, Macdiarmid JI. Control of human appetite: implications for the intake of dietary fat. *Annu Rev Nutr* 1996;16:285-319

Boekholdt SM, Sacks FM, Jukema JW, Shepherd J, Freeman DJ, McMahon AD, Cambien F, Nicaud V, de Grooth GJ, Talmud PJ, Humphries SE, Miller GJ, Eiriksdottir G, Gudnason V, Kauma H, Kakko S, Savolainen MJ, Arca M, Montali A, Liu S, Lanz HJ, Zwinderman AH, Kuivenhoven JA, Kastelein JJ. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. *Circulation* 2005;111(3):278-287

Boer JMA, Ehnholm C, Menzel H-J, Havekes L, Rosseneu M, O'Reilly DS, Tiret L. Interaction between lifestyle-related factors and the apoE polymorphism on plasma lipids and apolipoproteins. The EARS study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(9):1675-1681

Bolado-García VE. Mitos en el tratamiento nutricional de la obesidad y la diabetes mellitus. *Nutrición Clínica* 2002;5(4):267-271

Boletín Epidemiológico Semanal. Red Nacional de vigilancia epidemiológica de España. Centro Nacional de Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1997;Vol 5, nº 21:205-212

Bonet ML, Ribot J, Felipe F, Palou A. Vitamin A and the regulation of fat reserves. *Cell Mol Life Sci* 2003;60(7):1311-1321

Boronat M, Chirino R, Varillas VF, Saavedra P, Marrero D, Fabregas M, Novoa FJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the island of Gran Canaria: comparison of three major diagnostic proposals. *Diabet Med* 2005;22(12):1751-1756

Bouchard C, Perusse L. Genetics of obesity. *Annu Rev Nutr* 1993;13:337-354

Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Nadeau A, Lupien PJ, Theriault G, Dussault J, Moorjani S, Pinault S, Fournier G. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990;322(21):1477-1482

Bouchard L, Drapeau V, Provencher V, Lemieux S, Chagnon Y, Rice T, Rao DC, Vohl MC, Tremblay A, Bouchard C, Perusse L. Neuromedin beta: a strong candidate gene linking eating behaviors and susceptibility to obesity. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1478-1486

Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentz KU, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003;348(12):1096-1103

Brasaemle DL, Rubin B, Harten IA, Gruia-Gray J, Kimmel AR, Londos C. Perilipin A increases triacylglycerol storage by decreasing the rate of triacylglycerol hydrolysis. *J Biol Chem* 2000;275(49):38486-38493

Bray G, Bouchard C. Genetics of human obesity: research directions. *FASEB J* 1997;11(12):937-945

Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J, Ryan DH, Schwartz SL, Scheinbaum ML, Seaton TB. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7(2):189-198

Brockmann GA, Bevova MR. Using mouse models to dissect the genetics of obesity. *Trends Genet* 2002;18(7):367-376

Büettner R, Schäffler A, Arndt H, Rogler G, Nusser J, Zietz B, Enger I, Hügl S, Cuk A, Schölmerich J, Palitzsch KD. The Trp64Arg polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene is not associated with obesity or type 2 diabetes mellitus in a large population-based Caucasian cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2892-2897

- Bultel-Brienne S, Lestavel S, Pilon A, Laffont I, Tailleux A, Fruchart JC, Siest G, Clavey V. Lipid free apolipoprotein E binds to the class B Type I scavenger receptor I (SR-BI) and enhances cholesteryl ester uptake from lipoproteins. *J Biol Chem* 2002;277(39):36092-36099
- Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res* 2003;11(11):1278-1289
- Cairney J, Wade TJ. Correlates of body weight in the 1994 National Population Health Survey. *Int J Obes* 1998;22(6):584-591
- Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg* 1994;81(2):167-173
- Calle EE, Kaaks R. Overweigh, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4(8):579-591
- Campfield LA, Smith FJ, Rosenbaum M, Hirsch J. Human eating: evidence for a physiological basis using a modified paradigm. *Neurosci Biobehav Rev* 1996;20(1):133-137
- Cantor CR. Orchestrating the Human Genome Project. *Science* 1990;248(4951):49-51
- Carrillo M. Evaluación de la obesidad y actitud terapéutica ante el paciente obeso. *Nutr Obes* 1998;1:3-11
- Carrillo M, Barbany M. Últimos avances en el tratamiento farmacológico de la obesidad. *Nutr Obes* 1999;2:179-198
- Cassard-Doulier AM, Bouillaud F, Chagnon M, Gelly C, Dionne FT, Oppert JM, Bouchard C, Chagnon Y, Ricquier D. The Bcl I polymorphism of the human uncoupling protein (ucp) gene is due to a point mutation in the 5'-flanking region. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20(3):278-279
- Castillo-Martinez L, Lopez-Alvarenga JC, Villa AR, Gonzalez-Barranco J. Menstrual cycle length disorders in 18- to 40-y-old obese women. *Nutrition* 2003;19(4):317-320
- Cellini E, Nacmias B, Brecej-Anderluh M, Badia-Casanovas A, Bellodi L, Boni C, Di Bella D, Estivill X, Fernandez-Aranda F, Foulon C, Friedel S, Gabrovsek M, Gorwood P, Gratacos M, Guelfi J, Hebebrand J, Hinney A, Holliday J, Hu X, Karwautz A, Kipman A, Komel R, Rotella CM, Ribases M, Ricca V, Romo L, Tomori M, Treasure J, Wagner G, Collier DA, Sorbi S; EC Framework V 'Factors in Healthy Eating' consortium. Case-control and combined family trios analysis of three polymorphisms in the ghrelin gene in European patients with anorexia and bulimia nervosa. *Psychiatr Genet* 2006;16(2):51-52
- Chagnon YC, Borecki IB, Perusse L, Roy S, Lacaille M, Chagnon M, Ho-Kim MA, Rice T, Province MA, Rao DC, Bouchard C. Genome-wide search for genes related to the fat-free body mass in the Quebec family study. *Metabolism* 2000;49(2):203-207
- Chagnon YC, Chung WK, Pérusse L, Chagnon M, Leibel RL, Bouchard C. Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene and human body composition in the Québec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(3):278-286
- Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, Weisnagel SJ, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes Res* 2003;11(3):313-367
- Chagnon YC, Wilmore JH, Borecki IB, Gagnon J, Pérusse L, Chagnon M, Collier GR, Leon AS, Skinner JS, Rao DC, Bouchard C. Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):29-34
- Chavarría-Arciniega S. Definición y criterios de obesidad. *Nutrición Clínica* 2002;5(4):236-240

Chen W, Li S, Cook NR, Rosner BA, Srinivasan SR, Boerwinkle E, Berenson GS. An autosomal genome scan for loci influencing longitudinal burden of body mass index from childhood to young adulthood in white sibships: The Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(4):462-469

Cheurfa N, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C, Timsit J, Velho G. The Gly482Ser polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 gene is associated with hypertension in type 2 diabetic men. *Diabetologia* 2004;47(11):1980-1983

Chevillotte E, Rieusset J, Roques M, Desage M, Vidal H. The regulation of uncoupling protein-2 gene expression by omega-6 polyunsaturated fatty acids in human skeletal muscle cells involves multiple pathways, including the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor beta. *J Biol Chem* 2001;276(14):10853-10860

Chiu KC, Chu A, Chuang LM, Saad MF. Association of leptin receptor polymorphism with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2004;150(5):725-729

Choi HJ, Cho YM, Moon MK, Choi HH, Shin HD, Jang HC, Kim SY, Lee HK, Park KS. Polymorphisms in the ghrelin gene are associated with serum high-density lipoprotein cholesterol level and not with type 2 diabetes mellitus in Koreans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4657-4663

Cigolini M, Targher G, Tonoli M, Manara F, Muggeo M, De Sandre G. Hyperuricaemia: relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(2):92-96

Cioffi J. Factors that enable and inhibit transition from a weight management program: a qualitative study. *Health Educ Res* 2002;17(1):19-26

Clement K, Boutin P, Froguel P. Genetics of obesity. *Am J Pharmacogenomics* 2002;2(3):177-187

Clement K, Hercberg S, Passinge B, Galan P, Varroud-Vial M, Shuldiner AR, Beamer BA, Charpentier G, Guy-Grand B, Froguel P, Vaisse C. The Pro115Gln and Pro12Ala PPAR gamma gene mutations in obesity and type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(3):391-393

Clement K, Ruiz J, Cassard-Douclier AM, Bouillaud F, Ricquier D, Basdevant A, Guy-Grand B, Froguel P. Additive effect of A-->G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the beta 3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20(12):1062-1066

Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gourmelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392(6674):398-401

Clément K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, Silver KD, Shuldiner AR, Froguel P, Strosberg AD. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995;333(6):352-354

Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2):51S-209S

Coady SA, Jaquish CE, Fabsitz RR, Larson MG, Cupples LA, Myers RH. Genetic variability of adult body mass index: a longitudinal assessment in Framingham studies. *Obes Res* 2002;10(7):675-681

Colditz GA. Economics cost of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55(Suppl.2):503-507

Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Arky RA, Speizer FE. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1990;132(3):501-513

Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320(7244):1240-1243

- Collier GR, McMillan JS, Windmill K, Walder K, Tenne-Brown J, de Silva A, Trevaskis J, Jones S, Morton GJ, Lee S, Augert G, Civitarese A, Zimmet PZ. Beacon: a novel gene involved in the regulation of energy balance. *Diabetes* 2000;49(11):1766-1771
- Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science* 2003;300(5617):286-290
- Comuzzie AG, Williams JT, Martin LJ, Blangero J. Searching for genes underlying normal variation in human adiposity. *J Mol Med* 2001;79(1):57-70
- Concepción L, Martí-Bonmatí L, Aliaga R, Delgado F, Morillas C, Hernández A. estudio de la grasa abdominal mediante resonancia magnética: comparación con parámetros antropométricos y de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2001;117(10):366-369
- Cone RD. The Central Melanocortin System and Energy Homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10(6):211-216
- Connolly HM, Crary JL, MCGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337(9):581-588
- Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF. The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. *Diabetes* 1996;45(7):992-994
- Cooper Z, Fairburn C, Hawker D. Cognitive behavioral treatment of obesity. New York: The Guilford Press, 2003
- Córdoba R, Ortega R, Cabezas C, Forés D, Nebot M. Recomendaciones sobre el estilo de vida. *Aten Primaria* 1999;42(Supl.1):118-132
- Corella D, Guillen M, Portoles O, Sabater A, Cortina S, Folch J, Saiz C. Polimorfismos en el gen de la apolipoproteína E y riesgo de hipercolesterolemia: un estudio de casos y controles en población laboral de Valencia. *Med Clin (Barc)* 2000;115(5):170-175
- Corella D, Guillen M, Portoles O, Sorli JV, Alonso V, Folch J, Saiz C. Gender specific associations of the Trp64Arg mutation in the beta3-adrenergic receptor gene with obesity-related phenotypes in a Mediterranean population: interaction with a common lipoprotein lipase gene variation. *J Intern Med* 2001;250(4):348-360
- Corella D, Guillén M, Sáiz C, Portolés O, Sabater A, Cortina S, Folch J, González JI, Ordovás JM. Environmental factors modulate the effect of the APOE genetic polymorphism on plasma lipid concentrations: ecogenetic studies in a Mediterranean Spanish population. *Metabolism* 2001;50(8):936-944
- Corella D, Guillen M, Saiz C, Portoles O, Sabater A, Folch J, Ordovas JM. Associations of LPL and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the APOE locus. *J Lipid Res* 2002;43(3):416-427
- Corella D, Ordovás JM. Single Nucleotide Polymorphisms that influence lipid metabolism: Interaction with dietary factors. *Annu Rev Nutr* 2005;25:341-390
- Corella D, Qi L, Sorli JV, Godoy D, Portoles O, Coltell O, Greenberg AS, Ordovas JM. Obese subjects carrying the 11482G>A polymorphism at the perilipin locus are resistant to weight loss after dietary energy restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5121-5126
- Corella D, Sáiz C, Guillén M, Portolés O, Mulet F, González JI, Ordovás JM. Association of TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene with plasma lipid levels in a healthy Spanish population. *Atherosclerosis* 2000;152(2):367-376
- Corella D, Sorli JV. Nutrición y genes. *JANO* 2006; 1628:43-46

Corella D, Tucker K, Lahoz C, Coltell O, Cupples LA, Wilson PW, Schaefer EJ, Ordovás JM. Alcohol drinking determines the effect of the APOE locus on LDL-cholesterol concentrations in men: the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2001;73(4):736-745

Corpet F. Multiple sequence alignment with hierarchical clustering. *Nucl Acids Res* 1988;16(22):10881-10890

Costa M, López E. Educación para la salud. Una estrategia para cambiar los estilos de vida. Madrid: Pirámide, 1996

Costanza MC, Cayanis E, Ross BM, Flaherty MS, Alvin GB, Das K, Morabia A. Relative contributions of genes, environment, and interactions to blood lipid concentrations in a general adult population. *Am J Epidemiol* 2005;161(8):714-724

Council on Scientific Affairs. Treatment of obesity in adults. *JAMA* 1988;260(17):2547-2551

Couture P, Otvos JD, Cupples LA, Lahoz C, Wilson PW, Schaefer EJ, Ordovas JM. Association of the C-514T polymorphism in the hepatic lipase gene with variations in lipoprotein subclass profiles: The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(3):815-822

Cruz Cruz J. Antropología de la conducta alimentaria. Ediciones Universidad de Navarra, S.A. (EUNSA) 1991

Cruz M, Bosch J. Atlas de síndromes pediátricos. Barcelona: ESPAXS publicaciones médicas 1998

Cucchi E, Piatti PM, Orena C, Pontiroli AE, Martino E, Paesano PL, Pozza G, Del Maschio A. Is echography an adequate method for assessing the thickness of intra-abdominal fat? A comparison with computed tomography. *Radiol Med (Torino)* 1997;94(4):329-334

Cuevas Badenes J, Sanchis Fortea M. Tratado de alcoholología. NILO Industria Gráfica SA, 2000

Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50(8):1714-1719

Cummings DE, Schwartz MW. Melanocortins and body weight: a tale of two receptors. *Nat Genet* 2000;26(1):8-9

Cuppini A, Matteini P. Obesity and metabolic syndrome: clinical and therapeutic review. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;64(1):45-49

Dalgaard LT, Pedersen O. Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and Type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44(8):946-965

Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, Robinson TN, Scott BJ, St Jeor S, Williams CL. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation* 2005;111(15):1999-2012

Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(1):43-53

Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: A meta-analysis. *J Lipid Res* 1992;33(4):447-454

Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56(2):320-328

Davignon J, Cohn JS, Mabile L, Bernier L. Apolipoprotein E and atherosclerosis: insight from animal and human studies. *Clin Chim Acta* 1999;286(1-2):115-143

- Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;8(1):1-21
- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J. A Pro12A1a substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998;20(3):284-287
- Deeb SS, Peng R. The C-514T polymorphism in the human hepatic lipase gene promoter diminishes its activity. *J Lipid Res* 2000;41(1):155-158
- De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110(16):2494-2497
- Deiana L, Pes GM, Carru C, Errigo A, Pettinato S, Carcassi C, Baggio G, Contu L. Lack of influence of apolipoprotein E4 on lipoprotein levels in the island population of Sardinia. *Eur J Clin Invest* 1998;28(4):290-294
- DellaPenna D. Nutritional genomics: manipulating plant micronutrients to improve human health. *Science* 1999;285(5426):375-379
- den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. *Hum Mutat* 2000;15(1):7-12
- Dergunov AD, Smirnova EA, Merched A, Visvikis S, Siest G, Yakushkin VV, Tsubulsky V. Structural peculiarities of the binding of very low density lipoproteins and low density lipoproteins to the LDL receptor in hypertriglyceridemia: role of apolipoprotein E. *Biochim Biophys Acta* 2000;1484(1):29-40
- Despres JP, Golay A, Sjostrom L; Rimobant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimobant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353(20):2121-34
- Despres JP, Prud'homme D, Pouliot MC, Tremblay A, Bouchard C. Estimation of deep abdominal adipose-tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 1991;54(3):471-477
- Ding B. Distribution of the NPY 1128C allele frequency in different populations. *J Neural Transm* 2003;110(11):1199-1204
- Ding B, Bertilsson L, Wahlestedt C. The single nucleotide polymorphism T1128C in the signal peptide of neuropeptide Y (NPY) was not identified in a Korean population. *J Clin Pharm Ther* 2002;27(3):211-212
- Dubern B, Clément K, Pelloux V, Froguel P, Girardet JP, Guy-Grand B, Tounian P. Mutational analysis of melanocortin-4 receptor, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone genes in severely obese children. *J Pediatr* 2001;139(2):204-209
- Dugi KA, Brandauer K, Schmidt N, Nau B, Schneider JG, Mentz S, Keiper T, Schaefer JR, Kather H, Bahner ML, Fiehn W, Kreuzer J. Low hepatic lipase activity is a novel risk factor for coronary artery disease. *Circulation* 2001;104(25):3057-3062
- Duggirala R, Blangero J, Almasy L, Dyer TD, Williams KL, Leach RJ, O'Connell P, Stern MP. A major susceptibility locus influencing plasma triglyceride concentrations is located on chromosome 15q in Mexican Americans. *Am J Hum Genet* 2000;66(4):1237-1245
- Duplus E, Glorian M, Forest C. Fatty acid regulation of gene transcription. *J Biol Chem* 2000;275(40):30749-30752
- Durnin JV, 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

Echwald SM. Genetics of human obesity: lessons from mouse models and candidate genes. *J Intern Med* 1999;245(6):653-666

Echwald SM, Rasmussen SB, Sorensen TI, Andersen T, Tybjaerg-Hansen A, Clausen JO, Hansen L, Hansen T, Pedersen O. Identification of two novel missense mutations in the human OB gene. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(4):321-326

Ek J, Andersen G, Urhammer SA, Gaede PH, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Hansen T, Pedersen O. Mutation analysis of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 (PGC-1) and relationships of identified amino acid polymorphisms to Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;44(12):2220-2226

Ek J, Urhammer SA, Sorensen TI, Andersen T, Auwerx J, Pedersen O. Homozygosity of the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferation-activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2): divergent modulating effects on body mass index in obese and lean Caucasian men. *Diabetologia* 1999;42(7):892-895

Ellis L, Haman D. Population increases in obesity appear to be partly due to genetics. *J Biosoc Sci* 2004;36(5):547-559

Elosua R. Physical activity. An efficient and underused way of preventing cardiovascular disease from childhood to old age. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(8):887-890

Encuesta Nacional de Salud de España (ENS). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003

Engeli S, Sharma AM. Emerging concepts in the pathophysiology and treatment of obesity-associated hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2002;17(4):355-359

Ensembl Genome Browser. En: www.ensembl.org

Epstein LH, Paluch RA, Gordy CC, Dorn J. Decreasing sedentary behaviors in treating pediatric obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(3):220-226

Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(12):1347-1352

Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289(14):1799-1804

Esterbauer H, Oberkofler H, Linnemayr V, Iglseder B, Hedegger M, Wolfsgruber P, Paulweber B, Fastner G, Krempler F, Patsch W. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 gene locus: associations with obesity indices in middle-aged women. *Diabetes* 2002;51(4):1281-1286

Esterbauer H, Schneitler C, Oberkofler H, Ebenbichler C, Paulweber B, Sandhofer F, Ladurner G, Hell E, Strosberg AD, Patsch JR, Krempler F, Patsch W. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. *Nat Genet* 2001;28(2):178-183

Estrategia Mundial sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud. OMS. Ginebra, 2004

Evans D, Wolf AM, Nellessen U, Ahle S, Kortner B, Kuhlmann HW, Beisiegel U. Association between polymorphisms in candidate genes and morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25 Suppl 1:S19-21

Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Ann Intern Med* 1993;119(10):1029-1035

Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998;158(17):1855-1867

Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-2497

Expert Committee on Physical Status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452

Fabsitz RR, Carmelli D, Hewitt JK. Evidence for independent genetic influences on obesity in middle age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(9):657-666

Farahani P, Fislser JS, Wong H, Diamant AL, Yi N, Warden CH. Reciprocal hemizygoty analysis of mouse hepatic lipase reveals influence on obesity. *Obes Res* 2004;12(2):292-305

Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341(12):879-884

Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu M, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002;110(8):1093-1103

Farooqi S, Rau H, Whitehead J, O'Rahilly S. Ob gene mutations and human obesity. *Proc Nutr Soc* 1998;57(3):471-475

Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, Cheetham T, O'Rahilly S. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest* 2000;106(2):271-279

Fang DZ, Liu BW. Polymorphism of HL +1075C, but not -480T, is associated with plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein AI in men of a Chinese population. *Atherosclerosis* 2002;161(2):417-424

Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):911-919

Feinle C, O'Donovan D, Horowitz M. Carbohydrate and satiety. *Nutr Rev* 2002;60(6):155-169

Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Gutierrez C, Casamitjana R, Pugeat M, Richart C, Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2000;49(3):517-520

Fernandez-Real JM, Vayreda M, Casamitjana R, Saez M, Ricart W. Índice de masa corporal (IMC) y porcentaje de masa grasa. *Med Clin (Barc)* 2001;117(18):681-684

Filozof CM, Murua C, Sanchez MP, Brailovsky C, Perman M, Gonzalez CD, Ravussin E. Low plasma leptin concentration and low rates of fat oxidation in weight-stable post-obese subjects. *Obes Res* 2000;8(3):205-210

Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension: a look back. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):2S-4S

Fitzgibbon ML, Stolley MR, Kirschenbaum DS. Obese people who seek treatment have different characteristics than those who do not seek treatment. *Health Psychol* 1993;12(5):342-345

Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weight gain--a systematic review. *Obes Rev* 2000;1(2):95-111

Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289(2):187-193

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-359

Ford ES, Li C, Imperatore G, Cook S. Age, sex, and ethnic variations in serum insulin concentrations among U.S. youth: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006;29(12):2605-2611

Fox, Matheus. Bases fisiológicas de l'activite physique. De Vigot 1984:352-355

Foz M, Formiguera X. Obesidad. Madrid: Harcourt Brace, 1998

Freedland SJ, Platz EA, Presti JC Jr, Aronson WJ, Amling CL, Kane CJ, Terris MK. Obesity, serum prostate specific antigen and prostate size: implications for prostate cancer detection. *J Urol* 2006;175(2):500-504

Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3):847-850

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502

Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, Hughes GH, Hulley SB, Jacobs DR Jr, Liu K, Savage PJ. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* 1988;41(11):1105-1116

Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Agerholm-Larsen B, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Context-dependent and invariant associations between lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and apolipoprotein E genotype. *J Lipid Res* 2000;41(11):1812-1822

Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism. *Metabolism* 1987;36(1):54-59

Fumeron F, Durack-Bown I, Betoulle D, Cassard-Doulcier AM, Tuzet S, Bouillaud F, Melchior JC, Ricquier D, Apfelbaum M. Polymorphisms of uncoupling protein (UCP) and beta 3 adrenoreceptor genes in obese people submitted to a low calorie diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20(12):1051-1054

Gagne SE, Larson MG, Pimstone SN, Schaefer EJ, Kastelein JJ, Wilson PW, Ordovas JM, Hayden MR. A common truncation variant of lipoprotein lipase (Ser447X) confers protection against coronary heart disease: the Framingham Offspring Study. *Clin Genet* 1999;55(6):450-454

Garaulet-Aza M. La terapia de comportamiento en el tratamiento dietético de la obesidad y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Esp Obes* 2006;4(4):205-220

Garaulet M. Pierde peso sin perder la cabeza. Madrid: Ed. Editec 2004

Garaulet M, Pérez-Llamas F, Zamora S, Tébar FJ. Weight loss and possible reasons for dropping out of a dietary/behavioural programme in the treatment of overweight patients. *J Human Nutr Diet* 1999;12(6):535-538

García-Compean D, Mendoza-Fuerte E, Martínez JA, Villarreal I, Maldonado H. Inyecciones antrales de toxina botulínica por endoscopia en el tratamiento de la obesidad. Resultados preliminares de un estudio piloto. *Medicina Universitaria* 2004;6(25):259-263

García Hidalgo L. Dermatological complications of obesity. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(7):497-506

Garenc C, Pérusse L, Gagnon J, Chagnon YC, Bergeron J, Després JP, Province MA, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. Linkage and association studies of the lipoprotein lipase gene with postheparin plasma lipase activities, body fat, and plasma lipid and lipoprotein concentrations: the HERITAGE Family Study. *Metabolism* 2000;49(4):432-439

- Gargallo MA, Larrad A. Tratamiento quirúrgico de la obesidad. En: *Sobrepeso y obesidad*. Madrid: Drug Farma, 2001;175-185
- Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* 1995;49(1):1-10
- Garvey WT, Hermayer KL. Clinical implications of the insulin resistance syndrome. *Clin Cornerstone* 1998;1(3):13-28
- Geller F, Reichwald K, Dempfle A, Illig T, Vollmert C, Herpertz S, Siffert W, Platzer M, Hess C, Gudermann T, Biebermann H, Wichmann HE, Schafer H, Hinney A, Hebebrand J. Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet* 2004;74(3):572-581
- Gerdes LU, Klausen IC, Sihm I, Faergeman O. Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the World. *Genet Epidemiol* 1992;9(3):155-167
- Ghossaini M, Meyre D, Lobbens S, Charpentier G, Clément K, Charles MA, Tauber M, Weill J, Froguel P. Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. *BMC Med Genet* 2005;6:11
- Glavac D, Dean M. Optimization of the Single-Strand Conformation Polymorphism (SSCP) technique for detection of point mutations. *Human Mutation* 1993;2:404-414
- Golay A, Allaz AF, Morel Y, de Tonnac N, Tankova S, Reaven G. Similar weight loss with low- or high-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr* 1996;63(2):174-178
- Gómez-Coronado D, Alvarez JJ, Entrala A, Olmos JM, Herrera E, Lasuncion MA. Apolipoprotein E in men and women from a Spanish population: allele frequencies and influence on plasma lipids and apolipoproteins. *Atherosclerosis* 1999;147:167-176
- Gong DW, He Y, Karas M, Reitman M. Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, beta3-adrenergic agonists, and leptin. *J Biol Chem* 1997;272(39):24129-24132
- González CA, Pera G, Agudo A, Amiano P, Barricarte A, Beguiristain JM, Chirlaque MD, Dorronsoro M, Martínez C, Navarro C, Quiros JR, Rodríguez M, Tormo MJ. Factores asociados a la acumulación de grasa abdominal estimada mediante índices antropométricos. *Med Clin (Barc)* 2000;114(11):401-406
- Gonzalez S, Oliveira G, Soriguer-Escofet JC. Tratamiento dietético en la obesidad. Monografía de la Sociedad Española de Endocrinología. FJC Soriguer Escofet Ediciones. Días De Santos SA, Madrid 1994. Páginas 177-211
- González-Albarrán O, García-Robles R. Obesidad como factor de riesgo cardiovascular. Obesidad, la epidemia del siglo XXI. Madrid: Internacional de ediciones y publicaciones 1999;12:191-209
- González Sánchez JL, Serrano Ríos M, Fernández Perez C, Laakso M, Martínez Larrad MT. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *Eur J Endocrinol* 2002;147(4):495-501
- Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 1993;329(14):1008-1012
- Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, Imrie H, Evans AL, Strosberg AD, McKeigue PM, Scott J, Aitman TJ. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Hum Mol Genet* 1997;6(6):869-876
- Gray DS, Fujioka K, Colletti PM, Kim H, Devine W, Cuyegkeng T, Pappas T. Magnetic-resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991;54(4):623-627
- Greenway FL, Caruso MK. Safety of obesity drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(6):1083-1095

Groenemeijer BE, Hallman MD, Reymer PW, Gagné E, Kuivenhoven JA, Bruin T, Jansen H, Lie KI, Bruschke AV, Boerwinkle E, Hayden MR, Kastelein JJ. Genetic variant showing a positive interaction with beta-blocking agents with a beneficial influence on lipoprotein lipase activity, HDL cholesterol, and triglyceride levels in coronary artery disease patients. The Ser447-stop substitution in the lipoprotein lipase gene. REGRESS Study Group. *Circulation* 1997;95(12):2628-2635

Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109(3):433-438

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-2752

Guarda E, Godoy I, Fonca R, Pérez DD, Romero C, Venegas R, Leighton F. Red wine reduces oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2005;104(1):35-38

Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes* 1997;21(Suppl3):S12-23

Gudnason V, Kakko S, Nicaud V, Savolainen MJ, Kesaniemi YA, Tahvanainen E, Humphries S. Cholesteryl ester transfer protein gene effect on CETP activity and plasma high-density lipoprotein in European populations. The EARS Group. *Eur J Clin Invest* 1999;29(2):116-28

Gui D, De Gaetano A, Spada PL, Viggiano A, Cassetta E, Albanese A. Botulinum toxin injected in the gastric wall reduces body weight and food intake in rats. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(6):829-834

Guía de la Alimentación Saludable. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). 2004

Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. Grupo de Trabajo sobre la Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Arrizabalaga JJ, Calañas-Contente A, Vidal J, Masmiquel L, Díaz-Fernández MJ, García-Luna PP, Monereo S, Moreira J, Moreno B, Ricart W, Cordido F. *Endocrinol Nutr* 2003;50:1-3

Guidelines for the approval and use of drugs to treat obesity. A position paper of The North American Association for the Study of Obesity. *Obes Res* 1995;3(5):473-478

Guizar-Mendoza JM, Amador-Licona N, Flores-Martínez SE, López-Cardona MG, Ahuatzin-Trémary R, Sánchez-Corona J. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. *J Hum Hypertens* 2005;19(5):341-346

Guo X, Chen R, Mo B, Liu Q. Effect of lipoprotein lipase gene polymorphism on plasma lipid levels, BMI and subcutaneous fat distribution in simple obesity children. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2000;17(2):105-107

Gutiérrez-Fisac J. Obesidad y nivel socioeconómico. *Med Clin* 1998;110(9):347-355

Gutiérrez-Fisac JL, Lopez E, Banegas JR, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res* 2004;12(4):710-715

Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. The size of obesity differences associated with educational level in Spain, 1987 and 1995/97. *J Epidemiol Community Health* 2002;56(6):457-460

Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. Prevalencia de obesidad en la población adulta española: 14 años de incremento continuado. *Med Clin (Barc)* 2005;124(5):196-197

Gutiérrez-Fisac JL, Rodríguez Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas Banegas JR, del Rey Calero J. Determinants of geographical variations in body mass index (BMI) and obesity in Spain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(4):342-347

Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine--a primer. *N Engl J Med* 2002;347(19):1512-1520

Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, Beglinger C. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol* 1999;276(5 Pt 2):R1541-1544

Hagberg JM, Wilund KR, Ferrell RE. Apo E gene and gene-environment effects on plasma lipoprotein-lipid levels. *Physiol Genomics* 2000;4(2):101-108

Hager J, Dina C, Francke S, Dubois S, Houari M, Vatin V, Vaillant E, Lorentz N, Basdevant A, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10. *Nat Genet* 1998;20(3):304-08

Halford JC, Harrold JA, Lawton CL, Blundell JE. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets* 2005;6(2):201-213

Hallman DM, Boerwinkle E, Saha N, Sandholzer C, Menzel HJ, Császár A, Utermann G. The apolipoprotein E polymorphism: A comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Genet* 1991;49(2):338-349

Hallman DM, Groenemeijer BE, Jukema JW, Boerwinkle E, Kastelein JJ. Analysis of lipoprotein lipase haplotypes reveals associations not apparent from analysis of the constituent loci. *Ann Hum Genet* 1999;63(Pt 6):499-510

Hallsall DJ, Luan J, Saker P, Huxtable S, Farooqi IS, Keogh J, Wareham NJ, O'Rahilly S. Uncoupling protein 3 genetic variants in human obesity: the c-55t promoter polymorphism is negatively correlated with body mass index in a UK Caucasian population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(4):472-477

Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995;311(7017):1401-1405

Hannuksela ML, Liinamaa MJ, Kesaniemi YA, Savolainen MJ. Relation of polymorphisms in the cholesteryl ester transfer protein gene to transfer protein activity and plasma lipoprotein levels in alcohol drinkers. *Atherosclerosis* 1994;110(1):35-44

Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford Study. *J Rheumatol* 1993;20(2):331-335

Havel PJ. Glucose, but not fructose, infusion increases circulating leptin proportion to adipose stores in rhesus monkeys. *Exp Clin Endocrinol Metab* 1997;105(Suppl 3):37-38

Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, Mueller W, Phinney SD. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nat Med* 1996;2(9):949-950

Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999;48(2):334-341

Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM. An evidence-based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons. *Arch Intern Med* 2001;161(9):1194-1203

Heilbronn LK, Kind KL, Pancewicz E, Morris AM, Noakes M, Clifton PM. Association of -3826 G variant in uncoupling protein-1 with increased BMI in overweight Australian women. *Diabetologia* 2000;43(2):242-244

Heizmann C, Kirchgessner T, Kwiterovich PO, Ladias JA, Derby C, Antonarakis SE, Lusic AJ. DNA polymorphism haplotypes of the human lipoprotein lipase gene: possible association with high density lipoprotein levels. *Hum Genet* 1991;86(6):578-584

Heo M, Leibel RL, Boyer BB, Chung WK, Koulu M, Karvonen MK, Pesonen U, Rissanen A, Laakso M, Uusitupa MI, Chagnon Y, Bouchard C, Donohoue PA, Burns TL, Shuldiner AR, Silver K, Andersen RE, Pedersen O, Echwald S, Sørensen TI, Behn P, Permutt MA, Jacobs KB, Elston RC, Hoffman DJ, Allison DB. Pooling analysis of genetic data: the association of leptin receptor (LEPR) polymorphisms with variables related to human adiposity. *Genetics* 2001;159(3):1163-1178

Hernández T, Hernández-Morante JJ, Esteban A, Garaulet M. Efectividad de un método conductual y de educación nutricional en la pérdida de peso. Posibles factores predictivos. *Rev Esp Obes* 2005;3:250-272

Hernanz López P, Peña Lazo A, Coca Díaz M, Suárez Fernández C. Prevalencia de obesidad central y obesidad por índice de masa corporal en un centro de atención primaria. *Aten Primaria* 2005;35(7):377-378

Heyden S. The workingman's diet II. Effect of weight reduction in obese patients with hypertension, diabetes, hyperuricemia and hyperlipidemia. *Nutr Metab* 1978;23(3):141-159

Higashi K, Ishikawa T, Ito T, Yonemura A, Shige H, Nakamura H. Association of a genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor gene with coronary heart disease among Japanese. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232(3):728-730

Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998;280(5368):1371-1374

Hill JO, Wyatt HR. Relapse in obesity treatment: biology or behavior? *Am J Clin Nutr* 1999;69(6):1064-1065

Himms-Hagen J, Harper ME. Physiological role of UCP3 may be export of fatty acids from mitochondria when fatty acid oxidation predominates: an hypothesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226(2):78-84

Hinney A, Hoch A, Geller F, Schafer H, Siegfried W, Goldschmidt H, Remschmidt H, Hebebrand J. Ghrelin gene: identification of missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2716

Hinney A, Schmidt A, Nottebom K, Heibult O, Becker I, Ziegler A, Gerber G, Sina M, Gorg T, Mayer H, Siegfried W, Fichter M, Remschmidt H, Hebebrand J. Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. *Clin Endocrinol Metab* 1999;84(4):1483-1486

Hoffstedt J, Eriksson P, Mottagui-Tabar S, Arner P. A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Horm Metab Res* 2002;34(7):355-359

Holt RI. International Diabetes Federation re-defines the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(5):618-20

Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95(5):2409-2415

Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144(1):21-28

Hsueh WC, Mitchell BD, Hixson JE, Rainwater DL. Effects of the ApoE polymorphism on plasma lipoproteins in Mexican Americans. *Ann Epidemiol* 2000;10(8):524-531

Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, Manson JE. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999;282(15):1433-1439

- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164(10):1066-1076
- Huang XC, Quesada MA, Mathies RA. DNA sequencing using capillary array electrophoresis. *Anal Chem* 1992;64(18):2149-2154
- Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997;278(17):1407-1411
- Humphries SE, Nicaud V, Margalef J, Tiret L, Talmud PJ. Lipoprotein lipase gene variation is associated with a paternal history of premature coronary artery disease and fasting and postprandial plasma triglycerides: the European Atherosclerosis Research Study (EARS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(4):526-534
- Humphries SE, Talmud PJ, Hawe E, Bolla M, Day INM, Miller GJ. Apolipoprotein E4 and coronary heart disease in middle-aged men who smoke: a prospective study. *Lancet* 2001;358(9276):115-119
- Ibañez J, Eseverri C. Ejercicio físico en la prevención y tratamiento de la obesidad. *Nutr Obes* 2002;5:59-66
- Ilveskoski E, Kajander OA, Lehtimäki T, Kunnas T, Karhunen PJ, Heinälä P, Virkkunen M, Alho H. Association of neuropeptide Y polymorphism with the occurrence of type 1 and type 2 alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(10):1420-1422
- Inazu A, Nishimura Y, Terada Y, Mabuchi H. Effects of hepatic lipase gene promoter nucleotide variations on serum HDL cholesterol concentration in the general Japanese population. *J Hum Genet* 2001;46(4):172-177
- International Obesity Task Force 2003. En: (www.obesite.chaire.ulaval.ca/iotf.htm)
- Isidori AM, Strollo F, More M, Caprio M, Aversa A, Moretti C, Frajese G, Riondino G, Fabbri A. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1954-1962
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683-689
- Iwata E, Matsuda H, Fukuda T, Fukuen S, Motomura T, Igarashi T, Yamamoto I, Azuma J. Mutations of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) gene in a Japanese population: the Pro12Ala mutation in PPAR gamma 2 is associated with lower concentrations of serum total and non-HDL cholesterol. *Diabetologia* 2001;44(10):1354-1355
- Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr* 1978;40(3):497-504
- Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc* 1980;12(3):175-181
- Jacobs B, De Angelis-Schierbaum G, Egert S, Assmann G, Kratz M. Individual serum triglyceride responses to high-fat and low-fat diets differ in men with modest and severe hypertriglyceridemia. *J Nutr* 2004;134(6):1400-1405
- Jakicic JM, Clark K, Coleman E, Donnelly JE, Foreyt J, Melanson E, Volek J, Volpe SL; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(12):2145-2156
- James RW, Boemi M, Giansanti R, Fumelli P, Pometta D. Underexpression of the apolipoprotein E4 isoform in an Italian population. *Arterioscler Thromb* 1993;13(10):1456-1459

Jang Y, Kim OY, Lee JH, Koh SJ, Chae JS, Kim JY, Park S, Cho H, Lee JE, Ordovas JM. Genetic variation at the perilipin locus is associated with changes in serum free fatty acids and abdominal fat following mild weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(11):1601-1608

Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002;162(18):2074-2079

Janzen V, Forkert R, Fleming HE, Saito Y, Waring MT, Dombkowski DM, Cheng T, DePinho RA, Sharpless NE, Scadden DT. Stem-cell ageing modified by the cyclin-dependent kinase inhibitor p16INK4a. *Nature* 2006;443(7110):421-426

Jebb SA. Measurement of soft tissue composition by dual energy X-ray absorptiometry. *Br J Nutr* 1997;77(2):151-163

Jeffery RW, Drewnowski A, Epstein LH, Stunkard AJ, Wilson GT, Wing RR, Hill DR. Long-term maintenance of weight loss: current status. *Health Psychol* 2000;19(1 Suppl):5-16

Jeffery RW, Hellerstedt WL, French SA, Baxter JE. A randomized trial of counseling for fat restriction versus calorie restriction in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(2):132-137

Jemaa R, Tuzet S, Portos C, Betoulle D, Apfelbaum M, Fumeron F. Lipoprotein lipase gene polymorphisms: associations with hypertriglyceridemia and body mass index in obese people. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(4):270-274

Jensen MD, Kanaley JA, Reed JE, Sheedy PF. Measurement of abdominal and visceral fat with computed tomography and dual-energy x-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1995;61(2):274-278

Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004;82(4):863-870

Jia C, Liu Z, Liu T, Ning Y. The T1128C polymorphism of neuropeptide Y gene in a chinese population. *Arch Med Res* 2005;36(2):175-177

Jiang XC, Beyer TP, Li Z, Liu J, Quan W, Schmidt RJ, Zhang Y, Bensch WR, Eacho PI, Cao G. Enlargement of high density lipoprotein in mice via liver X receptor activation requires apolipoprotein E and is abolished by cholesteryl ester transfer protein expression. *J Biol Chem* 2003;278(49):49072-49078

Jiang Y, Wilk JB, Borecki I, Williamson S, DeStefano AL, Xu G, Liu J, Ellison RC, Province M, Myers RH. Common variants in the 5' region of the leptin gene are associated with body mass index in men from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Hum Genet* 2004;75(2):220-230

Jimenez-Sanchez G, Childs B, Valle D. Human disease genes. *Nature* 2001;409(6822):853-855

Kagawa Y, Yanagisawa Y, Hasegawa K, Suzuki H, Yasuda K, Kudo H, Abe M, Matsuda S, Ishikawa Y, Tsuchiya N, Sato A, Umetsu K, Kagawa Y. Single nucleotide polymorphisms of thrifty genes for energy metabolism: evolutionary origins and prospects for intervention to prevent obesity-related diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295(2):207-222

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(9):2289-2304

Kallio J, Pesonen U, Kaipio K, Karvonen MK, Jaakkola U, Heinonen OJ, Uusitupa MI, Koulu M. Altered intracellular processing and release of neuropeptide Y due to leucine 7 to proline 7 polymorphism in the signal peptide of preproneuropeptide Y in humans. *FASEB J* 2001;15(7):1242-1244

- Kannel WB, Brand N, Skinner JJ Jr, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1967;67(1):48-59
- Kaprio J, Eriksson J, Lehtovirta M, Koskenvuo M, Tuomilehto J. Heritability of leptin levels and the shared genetic effects on body mass index and leptin in adult Finnish twins. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(1):132-137
- Karvonen MK, Koulu M, Pesonen U, Uusitupa MI, Tammi A, Viikari J, Simell O, Rönnemaa T. Leucine 7 to proline 7 polymorphism in the preproneuropeptide Y is associated with birth weight and serum triglyceride concentration in preschool aged children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(4):1455-1460
- Karvonen MK, Pesonen U, Koulu M, Niskanen L, Laakso M, Rissanen A, Dekker JM, Hart LM, Valve R, Uusitupa MI. Association of a leucine 7 to proline 7 polymorphism in the signal peptide of neuropeptide Y with high serum cholesterol and LDL cholesterol levels. *Nat Med* 1998;4(12):1434-1437
- Kataoka S, Robbins DC, Cowan LD, Go O, Yeh JL, Devereux RB, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK, Howard BV. Apolipoprotein E polymorphism in American Indians and its relation to plasma lipoproteins and diabetes. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(8):918-925
- Kawamura T, Egusa G, Okubo M, Imazu M, Yamakido M. Association of beta3-adrenergic receptor gene polymorphism with insulin resistance in Japanese-American men. *Metabolism* 1999;48(11):1367-1370
- Kearney JM, Kearney MJ, McElhone S, Gibney MJ. Methods used to conduct the pan-European Union survey on consumer attitudes to physical activity, body weight and health. *Public Health Nutr* 1999;2(1A):79-86
- Keesey RE, Corbett SW. Metabolic defense of the body weight set-point. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1984;62:87-96
- Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, Boggiano MM, Hanlon EC, Benca RM, Ruden D, Pietrobelli A, Barger JL, Fontaine KR, Wang C, Aronne LJ, Wright SM, Baskin M, Dhurandhar NV, Lijoi MC, Grilo CM, DeLuca M, Westfall AO, Allison DB. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less travelled. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(11):1585-1594
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(5):305-313
- Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RJ. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000;343(25):1826-1832
- Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001;276(14):11252-11256
- Kinoshita M, Arai H, Fukasawa M, Watanabe T, Tsukamoto K, Hashimoto Y, Inoue K, Kurokawa K, Teramoto T. Apolipoprotein E enhances lipid exchange between lipoproteins mediated by cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res* 1993;34(2):261-268
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A. *Applied regression analysis and multivariable methods*. 1997, 3rd ed. Hardcover: Duxbury Press
- Knutti D, Kaul A, Kralli A. A tissue-specific coactivator of steroid receptors, identified in a functional genetic screen. *Mol Cell Biol* 2000;20(7):2411-2422
- Kobayashi H, Ogawa Y, Shintani M, Ebihara K, Shimodahira M, Iwakura T, Hino M, Ishihara T, Ikekubo K, Kurahachi H, Nakao K. A novel homozygous missense mutation of melanocortin-4 receptor (MC4R) in a Japanese woman with severe obesity. *Diabetes* 2002;51(1):243-246
- Kolotkin RL, Head S, Hamilton M, Tse CK. Assessing impact of weight on quality of life. *Obes Res* 1995;3(1):49-56

Komurcu-Bayrak E, Onat A, Poda M, Humphries SE, Acharya J, Hergenc G, Coban N, Can G, Erginel-Unaltuna N. The S447X variant of lipoprotein lipase gene is associated with metabolic syndrome and lipid levels among Turks. *Clin Chim Acta* 2007;383(1-2):110-115

Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004;55(1):137-154

Koppeschaar HP, Meinders AE, Schwarz F. Metabolic responses in grossly obese subjects treated with a very-low-calorie diet with and without triiodothyronine treatment. *Int J Obes* 1983;7(2):133-141

Kramer FM, Jeffery RW, Forster JL, Snell MK. Long-term follow-up of behavioral treatment for obesity: patterns of weight regain among men and women. *Int J Obes* 1989;13(2):123-136

Krempler F, Esterbauer H, Weitgasser R, Ebenbichler C, Patsch JR, Miller K, Xie M, Linnemayr V, Oberkofler H, Patsch W. A functional polymorphism in the promoter of UCP2 enhances obesity risk but reduces type 2 diabetes risk in obese middle-aged humans. *Diabetes* 2002;51(11):3331-3335

Krimbou L, Marcil M, Chiba H, Genest J Jr. Structural and functional properties of human plasma high density-sized lipoprotein containing only apoE particles. *J Lipid Res* 2003;44(5):884-892

Krude H, Biebermann H, Gruters A. Mutations in the human proopiomelanocortin gene. *Ann N Y Acad Sci* 2003;994:233-239

Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19(2):155-157

Kuivenhoven JA, de Knijff P, Boer JM, Smalheer HA, Botma GJ, Seidell JC, Kastelein JJ, Pritchard PH. Heterogeneity at the CETP gene locus. Influence on plasma CETP concentrations and HDL cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(3):560-568

Kuivenhoven JA, Groenemeyer BE, Boer JM, Reymer PW, Berghuis R, Bruin T, Jansen H, Seidell JC, Kastelein JJ. Ser447stop mutation in lipoprotein lipase is associated with elevated HDL cholesterol levels in normolipidemic males. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(3):595-599

Kurabayashi T, Carey DG, Morrison NA. The beta 3-adrenergic receptor gene Trp64Arg mutation is overrepresented in obese women. Effects on weight, BMI, abdominal fat, blood pressure, and reproductive history in an elderly Australian population. *Diabetes* 1996;45(10):1358-1363

Kuusi T, Saarinen P, Nikkilä EA. Evidence for the role of hepatic endothelial lipase in the metabolism of plasma high density lipoprotein2 in man. *Atherosclerosis* 1980;36(4):589-593

Lahoz C, Ordovás JM. ApoE: lípidos plasmáticos, cardiopatía isquémica y enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc)* 1997;109(1):31-36

Lairon D. Dietary fatty acids and arteriosclerosis. *Biomed Pharmacother* 1997;51(8):333-336

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288(21):2709-2716

Lappalainen J, Kranzler HR, Malison R, Price LH, Van Dyck C, Rosenheck RA, Cramer J, Southwick S, Charney D, Krystal J, Gelernter J. A functional neuropeptide Y Leu7Pro polymorphism associated with alcohol dependence in a large population sample from the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(9):825-831

Larsen LH, Echwald SM, Sorensen TI, Andersen T, Wulff BS, Pedersen O. Prevalence of mutations and functional analyses of melanocortin 4 receptor variants identified among 750 men with juvenile-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):219-224

- Larson I, Hoffmann MM, Ordovas JM, Schaefer EJ, März W, Kreuzer J. The lipoprotein lipase HindIII polymorphism: association with total cholesterol and LDL-cholesterol, but not with HDL and triglycerides in 342 females. *Clin Chem* 1999;45(7):963-968
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288(5):H2031-2041
- Le Fur S, Le Stunff C, Dos Santos C, Bougnères P. The common -866 G/A polymorphism in the promoter of uncoupling protein 2 is associated with increased carbohydrate and decreased lipid oxidation in juvenile obesity. *Diabetes* 2004;53(1):235-239
- Lee JH, Reed DR, Price RA. Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(10):935-940
- Lei HH, Chen MH, Yang WS, Chiu MC, Chen MC, Tai TY, Chuang LM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 Pro12Ala gene variant is strongly associated with larger body mass in the Taiwanese. *Metabolism* 2000;49(10):1267-1270
- Lerman-Garber I, Villa AR, Martinez CL, Turrubiatez LC, Aguilar Salinas CA, Lucy V, Wong B, Lopez Alvarenga JC, Gomez Perez F, Gutierrez Robledo LM. The prevalence of obesity and its determinants in urban and rural aging Mexican populations. *Obes Res* 1999;7(4):402-406
- Levine JA. Non-exercise activity thermogenesis (NEAT). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(4):679-702
- Lebow M. Adult obesity therapy. New York: Pergamon press 1989
- Lehtimäki T, Moilanen T, Porkka K, Akerblom HK, Ronnema T, Rasanen L, Viikari J, Ehnholm C, Nikkari T. Association between serum lipids and apolipoprotein E phenotype is influenced by diet in a population-based sample of free-living children and young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Lipid Res* 1995;36(4):653-661
- Le Stunff C, Le Bihan C, Schork NJ, Bougnères P. A common promoter variant of the leptin gene is associated with changes in the relationship between serum leptin and fat mass in obese girls. *Diabetes* 2000;49(12):2196-2200
- Lewis CE, Jacobs DR Jr, McCreath H, Kiefe CI, Schreiner PJ, Smith DE, Williams OD. Weight gain continues in the 1990s: 10-year trends in weight and overweight from the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Am J Epidemiol* 2000;151(12):1172-1181
- Li WD, Lee JH, Price RA. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 Pro12Ala mutation is associated with early onset extreme obesity and reduced fasting glucose. *Mol Genet Metab* 2000;70(2):159-161
- Li WD, Reed DR, Lee JH, Xu W, Kilker RL, Sodam BR, Price RA. Sequence variants in the 5' flanking region of the leptin gene are associated with obesity in women. *Ann Hum Genet* 1999;63(Pt 3):227-234
- Li X, Kan HY, Lavrentiadou S, Krieger M, Zannis V. Reconstituted discoidal ApoE-phospholipid particles are ligands for the scavenger receptor BI. The amino-terminal 1-165 domain of ApoE suffices for receptor binding. *J Biol Chem* 2002;277(24):21149-21157
- Lin SY, Sheu WH, Lee WJ, Song YM, Chen YT. Trp64Arg polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene is associated with increased plasma leptin levels in obese Chinese women. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1999;62(9):569-576
- Lindsay RS, Bennett PH. Type 2 diabetes, the thrifty phenotype - an overview. *Br Med Bull* 2001;60:21-32
- Lindsted K, Tonstad S, Kuzma JW. Body mass index and patterns of mortality among Seventh-day Adventist men. *Int J Obes* 1991;15(6):397-406

Liu A, Lee L, Zhan S, Cao W, Lv J, Guo X, Hu Y. The S447X polymorphism of the lipoprotein lipase gene is associated with lipoprotein lipid and blood pressure levels in Chinese patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2004;22(8):1503-1509

Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999;106(6):642-649

Lohman TG, Roche AF, Martorel R, editores. Anthropometric standardization reference manual. Champaign IL: Human Kinetics, 1988

Loos RJ, Bouchard C. Obesity--is it a genetic disorder? *J Intern Med* 2003;254(5):401-425

Lopez IP, Marti A, Milagro FI, Zulet Md Mde L, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA, De Miguel C. DNA microarray analysis of genes differentially expressed in diet-induced (cafeteria) obese rats. *Obes Res* 2003;11(2):188-194

López-Vélez M, Martínez-Martínez F, Del Valle-Ribes C. The study of phenolic compounds as natural antioxidants in wine. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2003;43(3):233-244

Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM; San Antonio Heart Study. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care* 2003;26(11):3153-3159

Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gomez-Gerique JA, Stern MP, Haffner SM. Central adiposity determines prevalence differences of the metabolic syndrome. *Obes Res* 2003;11(12):1480-1487

Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(1):8-13

Lowell BB, Bachman ES. Beta-Adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity. *J Biol Chem* 2003;278(32):29385-29388

Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK, Wareham NJ. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes* 2001;50(3):686-689

Lubrano-Berthelie C, Cavazos M, Le Stunff C, Haas K, Shapiro A, Zhang S, Bougneres P, Vaisse C. The human MC4R promoter: characterization and role in obesity. *Diabetes* 2003;52(12):2996-3000

Lucotte G, Loirat F, Hazout S. Pattern of gradient of apolipoprotein E allele *4 frequencies in western Europe. *Hum Biol* 1997;69(2):253-262

Luengo-Fernández E, Ordoñez-Rubio B, Bergua-Martínez C. Obesidad, dislipemia y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol* 2005;5(Supl):21D-29D

Luque-Otero M, Martell-Claros N. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Med Clin (Barc)* 2004;123(18):707-711

Macho-Azcárate T, Martí del Moral A, Martínez-Hernández JA. Estudios genéticos de la obesidad en humanos. *Med Clin (Barc)* 2000;115(3):103-110

Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000;1:507-537

Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110(10):1245-1250

Makino K, Kataoka Y, Hirakawa Y, Ikeda A, Yamauchi A, Oishi AR. A leucine(7)-to-proline(7) polymorphism in the signal peptide of neuropeptide Y was not identified in the Japanese population. *J Clin Pharm Ther* 2001;26(3):201-203

Mammès O, Aubert R, Betoulle D, Pean F, Herbeth B, Visvikis S, Siest G, Fumeron F. LEPR gene polymorphisms: associations with overweight, fat mass and response to diet in women. *Eur J Clin Invest* 2001;31(5):398-404

Mammès O, Betoulle D, Aubert R, Giraud V, Tuzet S, Petiet A, Colas-Linhart N, Fumeron F. Novel polymorphisms in the 5' region of the LEP gene: association with leptin levels and response to low-calorie diet in human obesity. *Diabetes* 1998;47(3):487-489

Mammès O, Betoulle D, Aubert R, Herbeth B, Siest G, Fumeron F. Association of the G-2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight. *Ann Hum Genet* 2000;64(Pt 5):391-394

Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333(11):677-685

Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(11):1407-1433

Martell N, Mateo J, Fernández C, Fernández-Cruz A, Luque-Otero M. Metabolic syndrome and insulin resistance in newly diagnosed hypertensives, treated hypertensives and normotensives. *J Hypertens* 2004;22(Suppl2):s368(A)

Marti A, Corbalan MS, Forga L, Martínez JA, Hinney A, Hebebrand J. A novel nonsense mutation in the melanocortin-4 receptor associated with obesity in a Spanish population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(3):385-388

Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Ochoa MC, Marrades P, Santos JL, Martínez JA. Genética de la obesidad en humanos: rumbos de investigación. *Rev Esp Obes* 2004;2(6):351-362

Marti A, Novo FJ, Martínez-Anso E, Zaratiegui M, Aguado M, Martínez JA. Leptin gene transfer into muscle increases lipolysis and oxygen consumption in white fat tissue in ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;246(3):859-862

Martin LJ, Connelly PW, Nanchoo SD, Wood N, Zhang ZJ, Maguire G, Quinet SE, Tall AR, Marcel YL, McPherson R. Cholesterol ester transfer protein and high density lipoprotein responses to cholesterol feeding in men: relationship to apolipoprotein E genotype. *J Lipid Res* 1993;34(3):437-446

Martinez-Gonzalez J, Llorente-Cortes V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(2):218-231

Martínez-González MA, Martínez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearney J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(11):1192-1201

Marz W, Hoffmann MM, Scharnagl H, Fisher E, Chen M, Nauck M, Feussner G, Wieland H. Apolipoprotein E2 (Arg136 --> Cys) mutation in the receptor binding domain of apoE is not associated with dominant type III hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res* 1998;39(3):658-669

Masaki T, Chiba S, Yasuda T, Tsubone T, Kakuma T, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Yoshimatsu H. Peripheral, but not central, administration of adiponectin reduces visceral adiposity and upregulates the expression of uncoupling protein in agouti yellow (Ay/a) obese mice. *Diabetes* 2003;52(9):2266-2273

Matsuoka N, Ogawa Y, Hosoda K, Matsuda J, Masuzaki H, Miyawaki T, Azuma N, Natsui K, Nishimura H, Yoshimasa Y, Nishi S, Thompson DB, Nakao K. Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence

against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity. *Diabetologia* 1997;40(10):1204-1210

Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH. Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(9):1179-1185

Maxam AM, Gilbert W. A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74(2):560-564

McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, Chhabra S, Eagleson CA, Helm KD, Yoo R, Chang RJ, Foster CM, Caprio S, Marshall JC. Obesity and Sex Steroid Changes Across Puberty: Evidence for Marked Hyperandrogenemia in Pre- and Early Pubertal Obese Girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):430-436

McCarty MF. Modulation of adipocyte lipoprotein lipase expression as a strategy for preventing or treating visceral obesity. *Med Hypotheses* 2001;57(2):192-200

McTigue K, Larson JC, Valoski A, Burke G, Kotchen J, Lewis CE, Stefanick ML, Van Horn L, Kuller L. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006;296(1):79-86

Meigs JB. Metabolic syndrome: in search of a clinical role. *Diabetes Care* 2004;27(11):2761-2763

Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cotel D, Auwerx J, Deeb SS, Amouyel P. Impact of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma2 Pro12Ala polymorphism on adiposity, lipids and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(2):195-199

Meirhaeghe A, Thomas S, Ancot F, Cotel D, Arveiler D, Ferrières J, Amouyel P. Study of the impact of perilipin polymorphisms in a French population. *J Negat Results Biomed* 2006;5:10

Mergen M, Mergen H, Ozata M, Oner R, Oner C. A novel melanocortin 4 receptor (MC4R) gene mutation associated with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3448

Michels KB, Solomon CG, Hu FB, Rosner BA, Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2003;26(6):1752-1758

Miltiadiou G, Hatzivassiliou M, Liberopoulos E, Bairaktari E, Tselepis A, Cariolou M, Elisaf M. Gene polymorphisms affecting HDL-cholesterol levels in the normolipidemic population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15(3):219-224

Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. La alimentación en España. Diversos años. Madrid: Dirección General de Alimentación. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. 2003

Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002;415(6869):339-343

Miraglia Del Giudice E, Cirillo G, Nigro V, Santoro N, D'Urso L, Raimondo P, Cozzolino D, Scafato D, Perrone L. Low frequency of melanocortin-4 receptor (MC4R) mutations in a Mediterranean population with early-onset obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(5):647-651

Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Educational level, relative body weight, and changes in their association over 10 years: an international perspective from the WHO MONICA Project. *Am J Public Health* 2000;90(8):1260-1268

Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387(6636):903-908

Moreno B. Resultados del estudio IDEA (International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity). VIII Congreso Nacional de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Zaragoza, Octubre 2007

Moreno B, Charro AL. *Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad. Estrategia NAOS*. Madrid: Panamericana, 2007

Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Seino S, Yokoi N, Takeda J, Inoue I, Seino Y, Yasuda K, Hanafusa T, Yamagata K, Awata T, Kadowaki T, Hara K, Yamada N, Gotoda T, Iwasaki N, Iwamoto Y, Sanke T, Nanjo K, Oka Y, Matsutani A, Maeda E, Kasuga M. The Pro12Ala substitution in PPAR-gamma is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001;50(4):891-894

Mori H, Okazawa H, Iwamoto K, Maeda E, Hashiramoto M, Kasuga M. A polymorphism in the 5' untranslated region and a Met229-->Leu variant in exon 5 of the human UCPI gene are associated with susceptibility to type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;44(3):373-376

Mori Y, Otabe S, Dina C, Yasuda K, Populaire C, Lecoeur C, Vatin V, Durand E, Hara K, Okada T, Tobe K, Boutin P, Kadowaki T, Froguel P. Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate Loci on 7p and 11p. *Diabetes* 2002;51(4):1247-1255

Mottagui-Tabar S, Rydén M, Löfgren P, Faulds G, Hoffstedt J, Brookes AJ, Andersson I, Arner P. Evidence for an important role of perilipin in the regulation of human adipocyte lipolysis. *Diabetologia* 2003;46(6):789-797

Muros M, Rodríguez-Ferrer C. Apolipoprotein E polymorphism influence on lipids, apolipoproteins and Lp(a) in a Spanish population underexpressing apo E4. *Atherosclerosis* 1996;121(1):13-21

Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282(16):1523-1529

National Centers for health Statistics, *Prevalence of overweight and obesity among adults*. Hayatsville, Maryland: Public Health Service, 1999

National Obesity forum. *Guidelines on mangement of adult. Obesity and overweight in Primary Care*. 2005. En: (www.nationalobesityforum.org.uk)

National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Overweight, obesity, and health risk*. *Arch Intern Med*. 2000 Apr 10;160(7):898-904

Nelson TL, Fingerlin TE, Moss L, Barmada MM, Ferrell RE, Norris JM. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha gene (PGC-1alpha) is not associated with type 2 diabetes mellitus or body mass index among Hispanic and non Hispanic Whites from Colorado. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115(4):268-275

NHLBI Obesity education initiative and north American association for the study of obesity. *The practical guide. Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. NIH publication number 00-4084, October 2000

NIH conference. *Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel*. *Ann Intern Med* 1991;115(12):956-961

NIH. *Health implications of obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement*. *Ann Intern Med* 1985;103(6 Pt 2):1073-77

Niijima A, Meguid MM. An electrophysiological study on amino acid sensors in the hepato-portal system in the rat. *Obes Res* 1995;3 (Suppl 5):741S-745S

Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109(1):42-46

Nishi J, Tanaka T, Nakamura Y. Isolation and chromosomal mapping of the human homolog of perilipin (PLIN), a rat adipose tissue-specific gene, by differential display method. *Genomics* 1998;48(2):254-257

Niskanen L, Karvonen MK, Valve R, Koulu M, Pesonen U, Mercuri M, Rauramaa R, Töyry J, Laakso M, Uusitupa MI. Leucine 7 to proline 7 polymorphism in the neuropeptide Y gene is associated with enhanced carotid atherosclerosis in elderly patients with type 2 diabetes and control subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2266-2269

Noone E, Roche HM, Black I, Tully AM, Gibney MJ. Effect of postprandial lipaemia and Taq1B polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene on CETPmass, activity, associated lipoproteins and plasma lipids. *Br J Nutr* 2000;84(2):203-209

Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(3):285-293

Nordman S, Ding B, Ostenson CG, Kärvestedt L, Brismar K, Efendic S, Gu HF. Leu7Pro polymorphism in the neuropeptide Y (NPY) gene is associated with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Swedish men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113(5):282-287

Oberkofler H, Hölzl B, Esterbauer H, Xie M, Iglseider B, Krempler F, Paulweber B, Patsch W. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 gene locus: associations with hypertension in middle-aged men. *Hypertension* 2003;41(2):368-372

Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Technical report series n° 894. Geneva WHO, 2000

O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, Skinner S, Proietto J, McNeil J, Strauss B, Marks S, Schachter L, Chapman L, Anderson M. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144(9):625-633

O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB, Dixon JB. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obes Surg* 2006;16(8):1032-1040

Ochoa MC, Martí A, Martínez JA. Estudios sobre la obesidad en genes candidatos. *Med Clin (Barc)* 2004;122(14):542-551

Ogawa T, Hirose H, Yamamoto Y, Nishikai K, Miyashita K, Nakamura H, Saito I, Saruta T. Relationships between serum soluble leptin receptor level and serum leptin and adiponectin levels, insulin resistance index, lipid profile, and leptin receptor gene polymorphisms in the Japanese population. *Metabolism* 2004;53(7):879-885

Ogier V, Ziegler O, Méjean L, Nicolas JP, Stricker-Krongrad A. Obesity is associated with decreasing levels of the circulating soluble leptin receptor in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(4):496-503

Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32(2):47-50

Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, Hayflick L, Butler RN, Allison DB, Ludwig DS. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005;352(11):1138-1145

Oppert JM, Vohl MC, Chagnon M, Dionne FT, Cassard-Doucier AM, Ricquier D, Pérusse L, Bouchard C. DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18(8):526-531

Ordovás JM, Corella D. Nutritional Genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004;5:71-118

Ordovas JM, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Couture P, Coltell O, Wilson PW, Schaefer EJ, Tucker KL. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation* 2002;106(18):2315-2321

Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martinez A, Lahoz C, Coltell O, Wilson PWF, Schaefer EJ. Association of cholesteryl ester transfer protein Taq1B polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(5):1323-1329

Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Rodriguez C, Park JS, Cole T, Schaefer EJ. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis* 1995;113(2):157-166

Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol* 2004;15(2):101-108

Ordovas JM, Peterson JP, Santaniello P, Cohn JS, Wilson PW, Schaefer EJ. Enzyme linked immunosorbent assay for human apolipoprotein B. *J Lipid Res* 1987;28(10):1216-1224

Ordovas JM, Schaefer EJ. Genes, variation of cholesterol and fat intake and serum lipids. *Curr Opin Lipidol* 1999;10(1):15-22.

Orita M, Suzuki Y, Sekiya T, Hayashi K. Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphisms using the Polymerase Chain Reaction. *Genomics* 1989;5(4):874-879

Ortega RM, López-Sobaler AM, Andres P, Quintas E, Navia B, Requejo AM. Influencia de la cantidad y tipo de carbohidratos consumidos en la regulación del peso corporal. *Revista Clínica Española* 1997;197(9):635-639

Ortega RM, Aranceta J, Serra-Majem L, Entrala A, Gil A, Mena MC. Nutritional risks in the Spanish population: results of the eVe study. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57 (Suppl 1):S73-75

Orzano AJ, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in adults: An applied evidence-based review. *J Am Board Fam Pract* 2004;17(5):359-369

Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschop M. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001;145(5):669-673

Pablos-Méndez A, Mayeux R, Ngai C, Shea S, Berglund L. Association of Apo E polymorphism with plasma lipid levels in a multiethnic elderly population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(12):3534-3541

Paik YK, Chang DJ, Reardon CA, Davies GE, Mahley RW, Taylor JM. Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82(10):3445-3449

Palou A, Bonet ML, Pico C, Rodriguez AM. Nutrigenómica y obesidad. *Rev Med Univ Navarra* 2004;48(2):36-48

Palou A, Bonet ML, Pico C, Serra F. Nutrientes, genes y obesidad. Miján A, ed. *Nutrición y metabolismo en trastornos de la conducta alimentaria*. Barcelona: Glosa, 2004;191-211

Palou A, Pico C, Bonet ML. Avances en obesidad. *Avances en nutrición SENBA 2003*. Madrid: edición sanitaria. 2004

Palou A, Pico C, Bonet ML, Oliver P. The uncoupling protein, thermogenin. *Int J Biochem Cell Biol* 1998;30(1):7-11

Palou A, Pico C, Bonet ML. Food safety and functional foods in the European Union: obesity as a paradigmatic example for novel food development. *Nutr Rev* 2004;62(7 Pt 2):S169-181

- Palou A, Serra F, Bonet ML, Pico C. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. *Eur J Nutr* 2000;39(4):127-144
- Palou A, Serra F, Pico C. General aspects on the assessment of functional foods in the European Union. *Eur J Clin Nutr* 2003;57 (Suppl 1):S12-17
- Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005;162(2):101-114
- Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39(1):1-16
- Pastor P, Makuk DM, Reuben C, Xia H. Chartbook on trends in the health of Americans. Health, United States, 2002. Hyattsville National Center for Health Statistics, 2002
- Peña R, Mostaza JM, Lahoz C, Jiménez J, Subirats E, Pinto X, Taboada M, López-Pastor A, y grupo del estudio RAP. Polimorfismo de la apolipoproteína E y enfermedad coronaria. *Med Clin (Barc)* 2001;116(18):681-685
- Pereira JL, García-Luna PP. Costes económicos de la obesidad. *Rev Esp Obes* 2005;3:11-12
- Pérez F, Lafayette T, Santos JL, Calivillán M, Carrasco E. Lipoprotein lipase gene polymorphism in non-insulin-dependent diabetics: preliminary study. *Rev Med Chil* 1997;125(11):1329-1334
- Pérusse L, Bouchard C. Gene-diet interactions in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72(5 Suppl):1285S-1290S
- Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Snyder EE, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 2005;13(3):381-490
- Pérusse L, Tremblay A, Leblanc C, Cloninger CR, Reich T, Rice J, Bouchard C. Familial resemblance in energy intake: contribution of genetic and environmental factors. *Am J Clin Nutr* 1988;47(4):629-635
- Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40(11):1286-1292
- Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Guerne G, Bergmann MM, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Van Guelpen B, Palmqvist R, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Ferrari P, Kaaks R, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98(13):920-931
- Pi-Sunyer FX. Health implications of obesity. *Am J Clin Nutr* 1991;53(Suppl 6):1595-1603
- Pi-Sunyer FX. The role of very-low calorie diets in obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(1Suppl):240-243
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J; RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(7):761-75
- Poeschla B, Gibbs J, Simansky KJ, Smith GP. The 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT attenuates the satiating action of cholecystokinin. *Pharmacol Biochem Behav* 1992;42(3):541-543
- Poirier O, Nicaud V, Cambien F, Tiret L. The Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene is not associated with postprandial responses to glucose or fat tolerance tests in young healthy subjects: the European Atherosclerosis Research Study II. *J Mol Med* 2000;78(6):346-351

- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113(6):898-918
- Popkin BM, Paeratakul S, Ge K, Zhai F. Body weight patterns among the Chinese: results from the 1989 and 1991 China Health and Nutrition Surveys. *Am J Public Health* 1995;85(5):690-694
- Portillo MP, Serra F, Simon E, del Barrio AS, Palou A. Energy restriction with high-fat diet enriched with coconut oil gives higher UCP1 and lower white fat in rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(10):974-979
- Portoles O, Sorli JV, Frances F, Coltell O, Gonzalez JI, Saiz C, Corella D. Effect of genetic variation in the leptin gene promoter and the leptin receptor gene on obesity risk in a population-based case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol* 2006;21(8):605-612
- Portolés O, Sorli JV, González JI, Ruiz de la Fuente S, Ramírez JB, Corella D. Baja prevalencia del polimorfismo Leu7Pro en el péptido señal del preproneuropéptido Y en la población mediterránea española. *Med Clin (Barc)* 2003;120(9):337-339
- Poston WS 2nd, Foreyt JP. Successful management of the obese patient. *Am Fam Physician* 2000;61(12):3615-3622
- Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73(7):460-468
- Prevention of obesity in adults. Ottawa: The Canadian Task Force on the periodic health examination. 1994:574-582
- Proenza AM, Poissonnet CM, Ozata M, Ozen S, Guran S, Palou A, Strosberg AD. Association of sets of alleles of genes encoding beta3-adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(1):93-100
- Pulkkinen A, Kareinen A, Saarinen L, Heikkinen S, Lehto S, Laakso M. The codon 64 polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene is not associated with coronary heart disease or insulin resistance in nondiabetic subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 1999;48(7):853-856
- Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 1998;92(6):829-839
- Purnell JQ, Kahn SE, Albers JJ, Nevin DN, Brunzell JD, Schwartz RS. Effect of weight loss with reduction of intra-abdominal fat on lipid metabolism in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):977-982
- Qi L, Corella D, Sorli JV, Portoles O, Shen H, Coltell O, Godoy D, Greenberg AS, Ordovas JM. Genetic variation at the perilipin (PLIN) locus is associated with obesity-related phenotypes in White women. *Clin Genet* 2004;66(4):299-310
- Qi L, Tai ES, Tan CE, Shen H, Chew SK, Greenberg AS, Corella D, Ordovas JM. Intragenic linkage disequilibrium structure of the human perilipin gene (PLIN) and haplotype association with increased obesity risk in a multiethnic Asian population. *J Mol Med* 2005;83(6):448-456
- Quinton ND, Lee AJ, Ross RJ, Eastell R, Blakemore AI. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Hum Genet* 2001;108(3):233-236
- Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007;22(6):1634-1637

- Ranganath LR, Beety JM, Wright J, Morgan LM. Nutrient regulation of post-heparin lipoprotein lipase activity in obese subjects. *Horm Metab Res* 2001;33(1):57-61
- Rankinen T, Perusse L, Weisnagel SJ, Snyder EE, Chagnon YC, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes Res* 2002;10(3):196-243
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(4):529-644
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-1607
- Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition* 1997;13(1):65
- Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK, Alfonso A, Smith SR, Ravussin E. Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):865-872
- Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D; Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335(7630):1134-1139
- Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL. La Salud de la población española en el contexto europeo y del Sistema Nacional de Salud. *Indicadores de Salud*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005
- Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, Speizer FE, Manson JE. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997;277(19):1539-1545
- Rial E, Gonzalez-Barroso M, Fleury C, Iturrizaga S, Sanchis D, Jimenez-Jimenez J, Ricquier D, Goubern M, Bouillaud F. Retinoids activate proton transport by the uncoupling proteins UCP1 and UCP2. *EMBO J* 1999;18(21):5827-5833
- Ricquier D, Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J* 2000;345 Pt 2:161-179
- Rissanen A. Weight loss profile with sibutramine in obese patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. *Obes Res* 1999;7(Suppl.1):93S
- Robitaille J, Despres JP, Perusse L, Vohl MC. The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Quebec Family Study. *Clin Genet* 2003;63(2):109-116
- Rockefeller University. Linkage programs home page. 2004. En: (<http://linkage.rockefeller.edu/ott/linkutil.htm>).
- Rodríguez-Artalejo F, López-García E, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, Lafuente PJ, Domínguez V. Changes in prevalence of overweight and obesity and their risk factors in Spain, 1987-1997. *Prev Med* 2002;34(1):72-81
- Rodríguez-Carranza R. Medicamentos que modifican el gasto energético y el apetito. *Nutrición Clínica* 2002;5(4):246-249
- Rodríguez E, Ribot J, Palou A. Trans-10, cis-12, but not cis-9, trans-11 CLA isomer, inhibits brown adipocyte thermogenic capacity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282(6):R1789-97
- Rodríguez VM, Portillo MP, Pico C, Macarulla MT, Palou A. Olive oil feeding up-regulates uncoupling protein genes in rat brown adipose tissue and skeletal muscle. *Am J Clin Nutr* 2002;75(2):213-220
- Rogers J, Mahaney MC, Almasy L, Comuzzie AG, Blangero J. Quantitative trait linkage mapping in anthropology. *Am J Phys Anthropol* 1999(Suppl 29):127-151

- Rogers PJ, Blundell JE. Reanalysis of the effects of phenylalanine, alanine, and aspartame on food intake in human subjects. *Physiol Behav* 1994;56(2):247-250
- Rojdmark S, Calissendorff J, Brismar K. Alcohol ingestion decreases both diurnal and nocturnal secretion of leptin in healthy individuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(5):639-647
- Rollnik JD, Meier PN, Manns MP, Goke M. Antral injections of botulinum a toxin for the treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):359-360
- Rong R, Tao YX, Cheung BM, Xu A, Cheung GC, Lam KS. Identification and functional characterization of three novel human melanocortin-4 receptor gene variants in an obese Chinese population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(2):198-205
- Rosen AB, Schneider EC. Colorectal cancer screening disparities related to obesity and gender. *J Gen Intern Med* 2004;19(4):332-338
- Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000;405(6788):857-865
- Rosmond R. Association studies of genetic polymorphisms in central obesity: a critical review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(10):1141-1151
- Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, Björntorp P. A missense mutation in the human melanocortin-4 receptor gene in relation to abdominal obesity and salivary cortisol. *Diabetologia* 2001;44(10):1335-1338
- Ross R, Freeman JA, Janssen I. Exercise alone is an effective strategy for reducing obesity and related comorbidities. *Exerc Sport Sci Rev* 2000;28(4):165-170
- Ross R, Shaw KD, Martel Y, de Guise J, Avruch L. Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women. *Am J Clin Nutr* 1993;57(4):470-475
- Rothman K. *Modern Epidemiology*. 1986, eds. Little Brown and Company. Boston
- Rubio MA, Gómez de la Cámara A, Del Campo J, Jurado C, García JD, Gómez-Gerique JA, et al. Prevalencia de obesidad en España tras 14 años de seguimiento de la cohorte DRECE. *Endocr Nutr* 2006;53(Supl.1):86
- Ruderman NB, Saha AK, Kraegen EW. Minireview: malonyl CoA, AMP-activated protein kinase, and adiposity. *Endocrinology* 2003;144(12):5166-5171
- Rump P, Mensink RP, Hornstra G. Interaction between a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene and the apolipoprotein E polymorphism: effects on plasma lipids and lipoproteins in a cohort of 7-year-old children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12(6):317-324
- Saad MF, Khan A, Sharma A, Michael R, Riad-Gabriel MG, Boyadjian R, Jinagouda SD, Steil GM, Kamdar V. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 1998;47(4):544-549
- Salah D, Bohnet K, Gueguen R, Siest G, Visvikis S. Combined effects of lipoprotein lipase and apolipoprotein E polymorphisms on lipid and lipoprotein levels in the Stanislas cohort. *J Lipid Res* 1997;38(5):904-912
- Salameh JR. Bariatric surgery: past and present. *Am J Med Sci*. 2006;331(4):194-200
- Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, grupo SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007;128(5):184-196
- Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74(12):5463-5467

Santos JL, Boutin P, Verdich C, Holst C, Larsen LH, Toubro S, Dina C, Saris WH, Blaak EE, Hoffstedt J, Taylor MA, Polak J, Clement K, Langin D, Astrup A, Froguel P, Pedersen O, Sorensen TI, Martinez JA; NUGENOB* consortium. Genotype-by-nutrient interactions assessed in European obese women. A case-only study. *Eur J Nutr* 2006;45(8):454-462

Saris WH, Blair SN, van Baak MA, Eaton SB, Davies PS, Di Pietro L, Fogelholm M, Rissanen A, Schoeller D, Swinburn B, Tremblay A, Westerterp KR, Wyatt H. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 2003;4(2):101-114

Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ausman LM, Ordovas JM, Clevidence BA, Judd JT, Goldin BR, Woods M, Gorbach S, Lichtenstein AH. Individual variability in lipoprotein cholesterol response to National Cholesterol Education Program Step 2 diets. *Am J Clin Nutr* 1997;65(3):823-830

Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Johnson S, Ordovas JM, Schaefer MM, Castelli WP, Wilson PW. Effects of gender and menopausal status on the association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoprotein levels. Results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14(7):1105-1113

Schäffler A, Barth N, Schmitz G, Zietz B, Palitzsch KD, Schölmerich J. Frequency and significance of Pro12Ala and Pro115Gln polymorphism in gene for peroxisome proliferation-activated receptor-gamma regarding metabolic parameters in a Caucasian cohort. *Endocrine* 2001;14(3):369-373

Schäffler A, Palitzsch KD, Watzlawek E, Drobnik W, Schwer H, Scholmerich J, Schmitz G. Frequency and significance of the A>G(-3826) polymorphism in the promoter of the gene for uncoupling protein 1 with regard to metabolic parameters and adipocyte transcription factor binding in a large population-based Caucasian cohort. *Eur J Clin Invest* 1999;29(9):770-779

Schiele F, De Bacquer D, Vincent-Viry M, Beisiegel U, Ehnholm C, Evans A, Kafatos A, Martins MC, Sans S, Sass C, Visvikis S, De Backer G, Siest G. Apolipoprotein E serum concentration and polymorphism in six European countries: the ApoEurope Project. *Atherosclerosis* 2000;152(2):475-488

Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, Mannarino E. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(10):1817-1822

Schoen RE, Thaete FL, Sankey SS, Weissfeld JL, Kuller LH. Sagittal diameter in comparison with single slice CT as a predictor of total visceral adipose tissue volume. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(4):338-342

Schunkert H. Obesity and target organ damage: the heart. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26 Suppl 4:S15-20

Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404(6778):661-671

Screening for obesity. Report of the US Preventive Services Task Force. 2nd ed. Baltimore. 1994;219-229

SEA, SEEN, SEEDO, SEMI, SEMFyC, SENC. Obesidad y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2003;9(2):61-98

Seidell JC. Obesity in Europe: scaling an epidemic. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19 Suppl 3:S1-4

Seidell JC. Prevalence and time trend of obesity in Europe. *J Endocrinol* 2002;25(10):816-822

Sentí M, Bosch M, Aubó C, Elosua R, Masià R, Marrugat J. Relationship of abdominal adiposity and dyslipemic status in women with a common mutation in the lipoprotein lipase gene. The REGICOR investigators. *Atherosclerosis* 2000;150(1):135-141

Serra F, Bonet ML, Puigserver P, Oliver J, Palou A. Stimulation of uncoupling protein 1 expression in brown adipocytes by naturally occurring carotenoids. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(6):650-655

Serra-Majem L, MacLean D, Ribas L, Brulé D, Sekula W, Prattala R, Garcia-Closas R, Yngve A, Lalonde M, Petrasovits A. Comparative analysis of nutrition data from national, household, and individual levels: results from a WHO-CINDI collaborative project in Canada, Finland, Poland, and Spain. *J Epidemiol Community Health* 2003;57(1):74-80

Serra-Majem L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003;121(19):725-732

Servetnick, DA, Brasaemle DL, Gruia-Gray J, Kimmel AR, Wolff J, Londos C. Perilipins are associated with cholesterol ester droplets in steroidogenic adrenal cortical and Leydig cells. *J Biol Chem* 1995;270(28):16970-16973

Sheu WH, Lee WJ, Yao YE, Jeng CY, Young MM, Chen YT. Lack of association between genetic variation in the beta3-adrenergic receptor gene and insulin resistance in patients with coronary heart disease. *Metabolism* 1999;48(5):651-654

Shilo L, Chin JH, Hoffman BB. Impaired beta-adrenergic receptor-mediated regulation of gene expression in adipocytes from older rats. *Am J Physiol* 1994;266(4 Pt 1):E659-665

Shimomura I, Tokunaga K, Kotani K, Keno Y, Yanase-Fujiwara M, Kanosue K, Jiao S, Funahashi T, Kobatake T, Yamamoto T, et al. Marked reduction of acyl-CoA synthetase activity and mRNA in intra-abdominal visceral fat by physical exercise. *Am J Physiol* 1993;265(1 Pt 1):E44-50

Short JJ. Obesity; a review of studies in etiology, metabolism, complications, and treatment. *Med Arts Sci* 1952;6(1):10-17

Sichieri R, Coitinho DC, Leao MM, Recine E, Everhart JE. High temporal, geographic, and income variation in body mass index among adults in Brazil. *Am J Public Health* 1994;84(5):793-798

Silver K, Mitchell BD, Walston J, Sorkin JD, Stern MP, Roth J, Shuldiner AR. TRP64ARG beta 3-adrenergic receptor and obesity in Mexican Americans. *Hum Genet* 1997;101(3):306-311

Silver K, Walston J, Chung WK, Yao F, Parikh VV, Andersen R, Cheskin LJ, Elahi D, Muller D, Leibel RL, Shuldiner AR. The Gln223Arg and Lys656Asn polymorphisms in the human leptin receptor do not associate with traits related to obesity. *Diabetes* 1997;46(11):1898-1900

Simon GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle G, Kessler RC. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(7):824-830

Sing CF, Davignon J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *Am J Hum Genet* 1985;37(2):268-285

Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjostrom CD, Sullivan M, Wedel H; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351(26):2683-2693

Smalley KJ, Knerr AN, Kendrick ZV, Colliver JA, Owen OE. Reassessment of body mass indices. *Am J Clin Nutr* 1990;52(3):405-408

Smil V. Feeding the world. A Challenge for the Twenty-First Century, Massachusetts. Institute of Technology, Cambridge, Massa.,2000, pp. 225-226

Smith CF, Williamson DA, Bray GA, Ryan DH. Flexible vs. Rigid dieting strategies: relationship with adverse behavioral outcomes. *Appetite* 1999;32(3):295-305

Smith D, Heckemeyer C, Kratt P, Masson D. Motivational interviewing to improve adherence to a behavioral weight-control program for older obese women with NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20(1):52-58

- Smith JD. Apolipoprotein E4: an allele associated with many diseases. *Ann Med* 2000;32(2):118-127
- Smith LM, Fung S, Hunkapiller MW, Hunkapiller TJ, Hood LE. The synthesis of oligonucleotides containing an aliphatic amino group at the 5' terminus: synthesis of fluorescent DNA primers for use in DNA sequence analysis. *Nucleic Acids Res* 1985;13(7):2399-2412
- Smith LM, Sanders JZ, Kaiser RJ, Hughes P, Dodd C, Connell CR, Heiner C, Kent SB, Hood LE. Fluorescence detection in automated DNA sequence analysis. *Nature* 1986;321(6071):674-679
- Snyder EE, Walts B, Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes Res* 2004;12(3):369-439
- Sobal J, Stunkard AJ. Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull* 1989;105(2):260-275
- Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Aporte de grasas: Guías Alimentarias para la población española. Mataix J, Quiles JL, Rodríguez J. Madrid, 2001;231-237
- Sociedad española para el estudio de la obesidad (SEEDO). Consenso español 1995 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudios epidemiológicos. *Med Clin (Barc)* 1996;107:782-787
- Sociedad española para el estudio de la obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000;115:587-597
- Sorlí JV, Corella D, Frances F, Ramirez JB, Gonzalez JI, Guillen M, Portoles O. The effect of the APOE polymorphism on HDL-C concentrations depends on the cholesterol ester transfer protein gene variation in a Southern European population. *Clin Chim Acta* 2006;366(1-2):196-203
- Sorlí JV, Velert R, Guillén M, Portolés O, Ramírez JB, Iborra J, Corella D. Efecto del polimorfismo de la apolipoproteína E en el perfil lipoproteico y riesgo cardiovascular en una población mediterránea. *Med Clin (Barc)* 2002;118(15):569-574
- Soukas A, Cohen P, Socci ND, Friedman JM. Leptin-specific patterns of gene expression in white adipose tissue. *Genes Dev* 2000;14(8):963-980
- Souza SC, de Vargas LM, Yamamoto MT, Lien P, Franciosa MD, Moss LG, Greenberg AS. Overexpression of perilipin A and B blocks the ability of tumor necrosis factor alpha to increase lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 1998;273(38):24665-24669
- Stahl A, Hirsch DJ, Gimeno RE, Punreddy S, Ge P, Watson N, Patel S, Kotler M, Raimondi A, Tartaglia LA, Lodish HF. Identification of the major intestinal fatty acid transport protein. *Mol Cell* 1999;4(3):299-308
- Staten MA, Totty WG, Kohrt WM. Measurement of fat distribution by magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1989;24(5):345-349
- Stefan N, Schäfer S, Machicao F, Machann J, Schick F, Claussen CD, Stumvoll M, Häring HU, Fritsche A. Liver fat and insulin resistance are independently associated with the -514C>T polymorphism of the hepatic lipase gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4238-4243
- Steinle NI, Pollin TI, O'Connell JR, Mitchell BD, Shuldiner AR. Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the Old Order Amish. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6672-6677
- Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998;338(1):1-7
- Stocks J, Thorn JA, Galton DJ. Lipoprotein lipase genotypes for a common premature termination codon mutation detected by PCR-mediated site-directed mutagenesis and restriction digestion. *J Lipid Res* 1992;33(6):853-857

- Skoglund-Andersson C, Ehrenborg E, Fisher RM, Olivecrona G, Hamsten A, Karpe F. Influence of common variants in the CETP, LPL, HL and APO E genes on LDL heterogeneity in healthy, middle-aged men. *Atherosclerosis* 2003;167(2):311-317
- Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998;18(3):213-215
- Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA* 1986; 256(1):51-54
- Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986;314(4):193-198
- Subramanian S, Strohl KP. A Management Guideline for Obesity-Hypoventilation Syndromes. *Sleep Breath* 1999;3(4):131-138
- Swarbrick MM, Chapman CM, McQuillan BM, Hung J, Thompson PL, Beilby JP. A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. *Eur J Endocrinol* 2001;144(3):277-282
- Swerdlow H, Jones BJ, Wittwer CT. Fully automated DNA reaction and analysis in a fluidic capillary instrument. *Anal Chem* 1997;69(5):848-855
- Swerdlow H, Zhang JZ, Chen DY, Harke HR, Grey R, Wu SL, Dovichi NJ, Fuller C. Three DNA sequencing methods using capillary gel electrophoresis and laser-induced fluorescence. *Anal Chem* 1991;63(24):2835-2841
- Tai ES, Corella D, Deurenberg-Yap M, Adiconis X, Chew SK, Tan CE, Ordovas JM. Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPARgamma gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *J Lipid Res* 2004;45(4):674-685
- Tai ES, Ordovas JM. The role of perilipin in human obesity and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2007;18(2):152-156
- Tai ES, Ordovas JM, Corella D, Deurenberg-Yap M, Chan E, Adiconis X, Chew SK, Loh LM, Tan CE. The TaqIB and -629C>A polymorphisms at the cholesteryl ester transfer protein locus: associations with lipid levels in a multiethnic population. The 1998 Singapore National Health Survey. *Clin Genet* 2003;63(1):19-30
- Tan CE, Tai ES, Tan CS, Chia KS, Lee J, Chew SK, Ordovas JM. APOE polymorphism and lipid profile in three ethnic groups in the Singapore population. *Atherosclerosis* 2003;170(2):253-260
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. *Cell* 1995;83(7):1263-1271
- Tataranni PA, Ravussin E. Effect of fat intake on energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 1997;819:37-43
- Tate DF, Jeffery RW, Sherwood NE, Wing RR. Long-term weight losses associated with prescription of higher physical activity goals. Are higher levels of physical activity protective against weight regain? *Am J Clin Nutr* 2007;85(4):954-959
- Tcherepanova I, Puigserver P, Norris JD, Spiegelman BM, McDonnell DP. Modulation of estrogen receptor-alpha transcriptional activity by the coactivator PGC-1. *J Biol Chem* 2000;275(21):16302-16308
- Tchernof A, Starling RD, Walston JD, Shuldiner AR, Dvorak RV, Silver K, Matthews DE, Poehlman ET. Obesity-related phenotypes and the beta3-adrenoceptor gene variant in postmenopausal women. *Diabetes* 1999;48(7):1425-1428
- Tébar FJ, Garaulet M, García-Prieto D. Regulación del apetito: nuevos conceptos. *Rev Esp Obes* 2003;1:7-15

Terry RB, Wood PD, Haskell WL, Stefanick ML, Krauss RM. Regional adiposity patterns in relation to lipids, lipoprotein cholesterol, and lipoprotein subfraction mass in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68(1):191-199

Teruel T, Valverde AM, Navarro P, Benito M, Lorenzo M. Inhibition of PI 3-kinase and RAS blocks IGF-I and insulin-induced uncoupling protein 1 gene expression in brown adipocytes. *J Cell Physiol* 1998;176(1):99-109

The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation 2005. En: (www.idf.org/webdatadocs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf)

The National Heart, Lung and Blood Institute Expert Panel on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity on Adults. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998;158(17):1855-1867

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002;106:3143-3421

Tholstrup T, Sandstrom B, Bysted A, Holmer G. Effect of 6 dietary fatty acids on the postprandial lipid profile, plasma fatty acids, lipoprotein lipase, and cholesterol ester transfer activities in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2):198-208

Thomas GN, Tomlinson B, Chan JC, Young RP, Critchley JA. The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and obesity in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(5):545-551

Thompson DB, Ravussin E, Bennett PH, Bogardus C. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Hum Mol Genet* 1997;6(5):675-679

Thompson JF, Durham LK, Lira ME, Shear C, Milos PM. CETP polymorphisms associated with HDL cholesterol may differ from those associated with cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2005;181(1):45-53

Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107(24):3109-3116

Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: a review. *Can J Cardiol*. 2000;16(6):779-789

Tiret L, de Knijff P, Menzel H-J, Ehnholm C, Nicaud V, Havekes LM. ApoE polymorphism and predisposition to coronary heart disease in youths of different European populations: The EARS Study. European Atherosclerosis Research Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1617-1624

Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27(1):155-161

Torgerson JS, Lindroos AK, Naslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):1032-1041

Tomaghi G, Raiteri R, Pozzato C, Rispoli A, Bramani M, Cipolat M, Craveri A. Anthropometric or ultrasonic measurements in assessment of visceral fat? A comparative study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18(11):771-775

- Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):549-555
- Troiano RP, Frongillo EA Jr, Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20(1):63-75
- Tso P, Liu M, Kalogeris TJ, Thomson AB. The role of apolipoprotein A-IV in the regulation of food intake. *Annu Rev Nutr* 2001;21:231-254
- Tso P, Liu M, Kalogeris TJ. The role of apolipoprotein A-IV in food intake regulation. *J Nutr* 1999;129(8):1503-1506
- Ukkola O, Garenc C, Pérusse L, Bergeron J, Després JP, Rao DC, Bouchard C. Genetic variation at the lipoprotein lipase locus and plasma lipoprotein and insulin levels in the Québec Family Study. *Atherosclerosis* 2001;158(1):199-206
- Ukkola O, Pérusse L, Chagnon YC, Després JP, Bouchard C. Interactions among the glucocorticoid receptor, lipoprotein lipase and adrenergic receptor genes and abdominal fat in the Québec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(9):1332-1339
- Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Perusse L, Rankinen T, Tschöp M, Heiman ML, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Sjöstrom L, Bouchard C. Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obes Res* 2002;10(8):782-791
- Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Snyder EE, Chagnon M, Sjöström L, Bouchard C. Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3996-3999
- Ukkola O, Tremblay A, Després JP, Chagnon YC, Campfield LA, Bouchard C. Leptin receptor Gln223Arg variant is associated with a cluster of metabolic abnormalities in response to long-term overfeeding. *J Intern Med* 2000;248(5):435-439
- Ueda K, Tanizawa Y, Oota Y, Inoue H, Kizuki N, Inoue H, Tsukuda K, Asano T, Oka Y. Prevalence of the Trp64Arg missense mutation of the beta3-adrenergic receptor gene in Japanese subjects. *Metabolism* 1997;46(2):199-202
- Urhammer SA, Clausen JO, Hansen T, Pedersen O. Insulin sensitivity and body weight changes in young white carriers of the codon 64 amino acid polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene. *Diabetes* 1996;45(8):1115-1120
- Urhammer SA, Fridberg M, Sørensen TI, Echwald SM, Andersen T, Tybjaerg-Hansen A, Clausen JO, Pedersen O. Studies of genetic variability of the uncoupling protein 1 gene in Caucasian subjects with juvenile-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4069-4074
- Utermann G. Apolipoprotein E polymorphism in health and disease. *Am Heart J* 1987;113:433-440
- Vaccaro O, Mancini FP, Ruffa G, Sabatino L, Colantuoni V, Riccardi G. Pro12Ala mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 (PPARgamma2) and severe obesity: a case-control study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(9):1195-1199
- Vague P, Vague P, Jubelin J, Barre A. Forms of obesity and metabolic disorders. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1987;93:448-462
- Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000;106(2):253-262
- Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(2):158-168

Valencia-Flores M, Orea A, Castaño VA, Resendiz M, Rosales M, Rebollar V, Santiago V, Gallegos J, Campos RM, González J, Oseguera J, García-Ramos G, Bliwise DL. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res* 2000;8(3):262-269

Valve R, Sivenius K, Miettinen R, Pihlajamäki J, Rissanen A, Deeb SS, Auwerx J, Uusitupa M, Laakso M. Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene are associated with severe overweight among obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3708-3712

Van der Vleuten GM, Kluijtmans LA, Hijmans A, Blom HJ, Stalenhoef AF, de Graaf J. The Gln223Arg polymorphism in the leptin receptor is associated with familial combined hyperlipidemia. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(6):892-898

Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(Suppl 1):S5-9

Van Rossum CT, Pijl H, Adan RA, Hoebee B, Seidell JC. Polymorphisms in the NPY and AGRP genes and body fatness in Dutch adults. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(10):1522-1528

Varban ML, Rinninger F, Wang N, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Gosselin ML, Dixon KL, Deeds JD, Acton SL, Tall AR, Huszar D. Targeted mutation reveals a central role for SR-BI in hepatic selective uptake of high density lipoprotein cholesterol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(8):4619-4624

Varo JJ, Martínez-González MA, Martínez JA. Prevalencia de obesidad en Europa. *Anales Sis San Navarra* 2002;25 (Supl 1):103-108

Villareal DT, Miller BV 3rd, Banks M, Fontana L, Sinacore DR, Klein S. Effect of lifestyle intervention on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults. *Am J Clin Nutr* 2006;84(6):1317-1323

Vincent-Viry M, Schiele F, Gueguen R, Bohnet K, Visvikis S, Siest G. Biological variations and genetic reference values for apolipoprotein E serum concentrations: results from the STANISLAS cohort study. *Clin Chem* 1998;44(5):957-965

Vioque J, Quiles J. Encuesta de nutrición y salud de la Comunidad Valenciana. Departamento de Salud Pública. Alicante, 2003

Vivenza D, Rapa A, Castellino N, Bellone S, Petri A, Vacca G, Aimaretti G, Broglio F, Bona G. Ghrelin gene polymorphisms and ghrelin, insulin, IGF-I, leptin and anthropometric data in children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2004;151(1):127-133

Vohl MC, Lamarche B, Moorjani S, Prud'homme D, Nadeau A, Bouchard C, Lupien PJ, Despres JP. The lipoprotein lipase HindIII polymorphism modulates plasma triglyceride levels in visceral obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(5):714-720

Vohl MC, Sladek R, Robitaille J, Gurd S, Marceau P, Richard D, Hudson TJ, Tchernof A. A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men. *Obes Res* 2004;12(8):1217-1222

Wadden TA, Butryn ML. Behavioral treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32(4):981-1003

Wadden TA, Foster GD. Behavioral treatment of obesity. *Med Clin North Am* 2000;84(2):441-461

Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21(6):697-738

Walder K, Segal D, Jowett J, Blangero J, Collier GR. Obesity and diabetes gene discovery approaches. *Curr Pharm Des* 2003;9(17):1357-1372

- Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, Manning B, Strosberg AD, Stern MP, Raben N, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med* 1995;333(6):343-347
- Wang G, Lee HM, Englander E, Greeley GH Jr. Ghrelin--not just another stomach hormone. *Regul Pept* 2002;105(2):75-81
- Wang G, Wang X, Zhang Q, Ma Z. Response to pioglitazone treatment is associated with the lipoprotein lipase S447X variant in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2007;61(4):552-557
- Wang H, Chu WS, Lu T, Hasstedt SJ, Kern PA, Elbein SC. Uncoupling protein-2 polymorphisms in type 2 diabetes, obesity, and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286(1):E1-E7
- Wang HJ, Geller F, Dempfle A, Schauble N, Friedel S, Lichtner P, Fontenla-Horro F, Wudy S, Hagemann S, Gortner L, Huse K, Remschmidt H, Bettecken T, Meitinger T, Schafer H, Hebebrand J, Hinney A. Ghrelin receptor gene: identification of several sequence variants in extremely obese children and adolescents, healthy normal-weight and underweight students, and children with short normal stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):157-162
- Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasani RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292(20):2471-2477
- Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States--gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29:6-28
- Wardell MR, Brennan SO, Janus ED, Fraser R, Carrell RW. Apolipoprotein E2-Christchurch (136 Arg-Ser). New variant of human apolipoprotein E in a patient with type III hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest* 1987;80(2):483-490
- Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol* 2003;177(3):351-355
- Watson JD. The human genome project: past, present, and future. *Science* 1990;248(4951):44-49
- Watson TD, Caslake MJ, Freeman DJ, Griffin BA, Hinnie J, Packard CJ, Shepherd J. Determinants of LDL subfraction distribution and concentrations in young normolipidemic subjects. *Arterioscler Thromb* 1994;14(6):902-910
- Wauters M, Mertens I, Chagnon M, Rankinen T, Considine RV, Chagnon YC, Van Gaal LF, Bouchard C. Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(5):714-720
- Wauters M, Mertens I, Rankinen T, Chagnon M, Bouchard C, Van Gaal L. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with insulin in obese women with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3227-3232
- Wayne SD. *Bioestadística*. 1990, 3ª ed. Mexico D.F. Limusa
- Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, Phillips RS. Physician counseling about exercise. *JAMA* 1999;282(16):1583-1588
- Weintraub M. Long-term weight control: the National Heart, Lung, and Blood Institute funded multimodal intervention study. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51(5):581-585
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1796-1808
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1785-1788

Weng HH, Bastian LA, Taylor DH Jr, Moser BK, Ostbye T. Number of children associated with obesity in middle-aged women and men: results from the health and retirement study. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13(1):85-91

Westenhofer J, Stunkard AJ, Pudel V. Validation of the flexible and rigid control dimensions of dietary restraint. *Int J Eat Disord* 1999;26(1):53-64

WHO. The atlas of heart disease and stroke. World Health Organization, 2004

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1998:1-276

WHO. Programme of nutrition, family and reproductive health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra: WHO, 1998

Widen E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* 1995;333(6):348-351

Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. *JAMA* 1995;273(6):461-465

William CER, Medeiros MD. Body composition and obesity. En: *Advanced Human Nutrition*. Capítulo 12. CRC Press 2000:331-332

Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, Bazzarre T. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002;106(1):143-160

Williams J, Wake M, Hesketh K, Maher E, Waters E. Health-related quality of life of overweight and obese children. *JAMA* 2005;293(1):70-76

Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159(10):1104-1109

Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(10): 1250-1255

Wilson PWF, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease: The Framingham Offspring Study. *JAMA* 1994;272(21):1666-1671

Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med* 1987;147(10):1749-1753

Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1 Suppl):222S-225S

Woods SC, Decker E, Vasselli JR. Metabolic hormones and regulation of body weight. *Psychol Rev* 1974;81(1):26-43

Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5992

Wu JM, Wang ZR, Hsieh TC, Bruder JL, Zou JG, Huang YZ. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine. *Int J Mol Med* 2001;8(1):3-17

- Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, Troy A, Cinti S, Lowell B, Scarpulla RC, Spiegelman BM. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell* 1999;98(1):115-124
- Wung SF, Kulkarni MV, Pullinger CR, Malloy MJ, Kane JP, Aouizerat BE. The lipoprotein lipase gene in combined hyperlipidemia: evidence of a protective allele depletion. *Lipids Health Dis* 2006;5:19
- Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 2005;184(2):291-318
- Xanthakos S, Miles L, Bucuvalas J, Daniels S, Garcia V, Inge T. Histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese adolescents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(2):226-232
- Xie G, Guo D, Li Y, Liang S, Wu Y. The impact of severity of hypertension on association of PGC-1alpha Gene with blood pressure and risk of hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;7(1):33
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112(12):1821-1830
- Yamasaki H, Sasaki H, Ogawa K, Shono T, Tamura S, Doi A, Sasahara M, Kawashima H, Nakao T, Furuta H, Nishi M, Nanjo K. Uncoupling protein 2 promoter polymorphism -866G/A affects peripheral nerve dysfunction in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29(4):888-894
- Yamashita S, Sakai N, Hirano K, Ishigami M, Maruyama T, Nakajima N, Matsuzawa Y. Roles of plasma lipid transfer proteins in reverse cholesterol transport. *Front Biosci* 2001;6:366-387
- Yamashita S, Sprecher DL, Sakai N, Matsuzawa Y, Tarui S, Hui DY. Accumulation of apolipoprotein E-rich high density lipoproteins in hyperalphalipoproteinemic human subjects with plasma cholesteryl ester transfer protein deficiency. *J Clin Invest* 1990;86(3):688-695
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8(11):1288-1295
- Yanovski SZ. Pharmacotherapy for obesity-promise and uncertainty. *N Engl J Med* 2005;353(20):2187-2189
- Yaswen L, Diehl N, Brennan MB, Hochgeschwender U. Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med* 1999;5(9):1066-1070
- Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet* 1998;20(2):111-112
- Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4434-4439
- Young TK, Bjerregaard P, Dewailly E, Risica PM, Jorgensen ME, Ebbesson SE. Prevalence of obesity and its metabolic correlates among the circumpolar inuit in 3 countries. *Am J Public Health* 2007;97(4):691-695
- Yuan CS, Attele AS, Wu JA, Zhang L, Shi ZQ. Peripheral gastric leptin modulates brain stem neuronal activity in neonates. *Am J Physiol* 1999;277(3 Pt 1):G626-630
- Zamani M, Pociot F, Raeymaekers P, Nerup J, Cassiman JJ. Linkage of type I diabetes to 15q26 (IDDM3) in the Danish population. *Hum Genet* 1996;98(4):491-496
- Zambon A, Austin MA, Brown BG, Hokanson JE, Brunzell JD. Effect of hepatic lipase on LDL in normal men and those with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1993;13(2):147-153

Zhang H, Henderson H, Gagne SE, Clee SM, Miao L, Liu G, Hayden MR. Common sequence variants of lipoprotein lipase: standardized studies of in vitro expression and catalytic function. *Biochim Biophys Acta* 1996;1302(2):159-166

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372(6505):425-432

Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105(7):804-809

Zietz B, Watzlawek E, Palitzsch KD, Schölmerich J, Schäffler A. GG-genotype in the promotor region of uncoupling-protein-1 gene is associated with lower level of dehydroepiandrosterone in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(2):102-106

Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414(6865):782-787

Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss JA, Chang J, Otsuji J, Inoue K, Meijler MM, Janda KD. Vaccination against weight gain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(35):13226-13231

Zurbano-Inchusta R, Ochoa-Nieto MC, Moreno-Aliaga MJ, Martí del Moral A. Estudios sobre obesidad de origen monogénico en humanos. *Rev Esp Obes* 2004;2(5):269-278

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Medidas antropométricas (perímetro de cintura, peso, plicometría)	15
Figura 1.2. RMN de distribución grasa subcutánea (obesidad ginoide).....	21
Figura 1.3. RMN de distribución grasa intraabdominal (obesidad androide).....	21
Figura 1.4. Distribución geográfica de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en Europa	24
Figura 1.5. Distribución geográfica de la prevalencia de obesidad en España	25
Figura 1.6. Núcleos hipotalámicos relacionados con la regulación del apetito	27
Figura 1.7. Vías de la regulación central de la ingesta	28
Figura 1.8. Esquema de la acción central y periférica de la leptina	30
Figura 1.9. Señales en la regulación de la ingesta a corto plazo	31
Figura 1.10. Esquema de relación entre péptidos reguladores del apetito	34
Figura 1.11. Esquema de la localización del gen de la leptina	59
Figura 1.12. Esquema de la localización del gen del receptor de la leptina.....	59
Figura 1.13. Esquema de la localización del gen de la POMC	60
Figura 1.14. Esquema de la localización del gen del MC4R.....	60
Figura 1.15. Esquema de la localización del gen del UCP1	61
Figura 1.16. Esquema de la localización del gen del UCP2.....	61
Figura 1.17. Esquema de la localización del gen del UCP3.....	61
Figura 1.18. Esquema de la localización del gen del RB3	62
Figura 1.19. Esquema de la localización del gen de la LPL.....	62
Figura 1.20. Esquema de la localización del gen del NPY.....	63
Figura 1.21. Esquema de la localización del gen de la Ghrelina.....	64
Figura 1.22. Esquema de la localización del gen del PPARG.....	65
Figura 1.23. Esquema de la localización del gen del PPARGC.....	66
Figura 1.24. Esquema de la localización del gen del PLIN.....	66
Figura 1.25. Esquema de la localización del gen de la APOE	67
Figura 1.26. Esquema de la localización del gen de la LH.....	68
Figura 1.27. Esquema de la localización del gen de la CETP	68
Figura 3.1. Bioimpedanciómetro TANITA TBF-300.....	108
Figura 3.2. Obtención del ADN de los individuos y análisis de variaciones en epidemiología genómica	112

Figura 3.3. Esquema del gen PLIN y localización de polimorfismos	124
Figura 3.4. Ejemplo de la visualización de una secuenciación con el programa CHROMAS	128
Figura 3.5. Ejemplo del alineamiento de secuencias con el programa MULTIALIN	128
Figura 4.1. Origen geográfico según la comunidad autónoma de nacimiento en la población de Atención Primaria	145
Figura 4.2. Situación civil según sexo en la población de Atención Primaria	146
Figura 4.3. Consumo medio actual de cigarrillos según sexo en la población de Atención Primaria	152
Figura 4.4. Tiempo medio en años como fumador según sexo en la población de Atención Primaria	153
Figura 4.5. Consumo medio de cigarrillos en el pasado según sexo en la población de Atención Primaria	154
Figura 4.6. Tiempo medio en años como fumador según sexo en la población de Atención Primaria	154
Figura 4.7. Tiempo medio en años que hace que dejó de fumar según sexo en la población de Atención Primaria	155
Figura 4.8. Hábito de caminar al menos 20 minutos al día en los hombres y las mujeres de la población de Atención Primaria	159
Figura 4.9. Distribución de la práctica de ejercicio físico de la población de Atención Primaria	160
Figura 4.10. Distribución de la práctica de un segundo ejercicio físico de la población de Atención Primaria	160
Figura 4.11. Distribución de la actividad física en quintiles según sexo en la población de Atención Primaria	161
Figura 4.12. Distribución de la actividad física en quintiles según diabetes en la población de Atención Primaria	162
Figura 4.13. Distribución de la actividad física en quintiles según antecedentes de afección cardíaca en hombres de la población de Atención Primaria	162
Figura 4.14. Distribución de la actividad física en quintiles según hábito tabáquico en la población de Atención Primaria	163
Figura 4.15. Situación en la que aumentó peso por sexo en la población de Atención Primaria	166
Figura 4.16. Desayuna todos los días según sexo en la población de Atención Primaria	169
Figura 4.17. Almuerzo todos los días según sexo en la población de Atención Primaria	169
Figura 4.18. Come a mediodía todos los días según sexo en la población de Atención Primaria	170
Figura 4.19. Merienda todos los días según sexo en la población de Atención Primaria	170
Figura 4.20. Cena todos los días según sexo en la población de Atención Primaria	171
Figura 4.21. Comida más abundante según sexo en la población de Atención Primaria	171
Figura 4.22. Momento en el que pica entre comidas según sexo en la población de Atención Primaria	172
Figura 4.23. Nivel de estudios en relación a la obesidad en los hombres de la población de Atención Primaria	180
Figura 4.24. Nivel de estudios en relación a la obesidad en las mujeres de la población de Atención Primaria	181
Figura 4.25. Situación civil en relación a la obesidad en los hombres de la población de Atención Primaria	182
Figura 4.26. Situación civil en relación a la obesidad en las mujeres de la población de Atención Primaria	182
Figura 4.27. Distribución de la práctica de ejercicio físico en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria	195

Figura 4.28. Distribución de la práctica de un segundo ejercicio físico en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria.....	195
Figura 4.29. Distribución de la actividad física en quintiles en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria	196
Figura 4.30. Momento en el que pica entre comidas en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria	199
Figura 4.31. Asociación de Rlep Q223R y obesidad en la población de Atención Primaria.....	218
Figura 4.32. Asociación de Rlep Q223R y obesidad en los hombres de la población de Atención Primaria	219
Figura 4.33. Asociación de Rlep Q223R y obesidad en las mujeres de la población de Atención Primaria.....	219
Figura 4.34. Asociación de PLIN 13041A/G y obesidad en la población de Atención Primaria	220
Figura 4.35. Asociación de PPARGC1 γ +2962A/G y obesidad en las mujeres de la población de Atención Primaria	221
Figura 4.36. Índice cintura/cadera según la variante alélica del polimorfismo LH -514 C/T en el total de la población de Atención Primaria.....	238
Figura 4.37. Índice de Masa Corporal según la variante alélica del polimorfismo LH -514 C/T en los hombres de la población de Atención Primaria	239
Figura 4.38. Perímetro de cintura según la variante alélica del polimorfismo LH -514 C/T en los hombres de la población de Atención Primaria.....	239
Figura 4.39. Índice cintura/cadera según la variante alélica del polimorfismo LH -514 C/T en los hombres de la población de Atención Primaria.....	240
Figura 4.40. Distribución del acto de retirar la grasa de la carne según el polimorfismo Lep -2548G/A en la población de Atención Primaria.....	268
Figura 4.41. Acción de almorzar según el polimorfismo Rlep Q223R en la población de Atención Primaria.....	269
Figura 4.42. Preferencia de la forma de cocinar los alimentos según el polimorfismo Rlep Q223R en la población de Atención Primaria.....	270
Figura 4.43. Existencia de cambios en la alimentación según el polimorfismo Rlep Q223R en mujeres de la población de Atención Primaria.....	271
Figura 4.44. Origen geográfico según la comunidad autónoma de nacimiento en la población hospitalaria.....	277
Figura 4.45. Situación civil según sexo en la población hospitalaria.....	278
Figura 4.46. Consumo medio actual de cigarrillos según sexo en la población hospitalaria.....	284
Figura 4.47. Tiempo medio en años como fumador según sexo en la población hospitalaria.....	285
Figura 4.48. Consumo medio de cigarrillos en el pasado según sexo en la población hospitalaria	286
Figura 4.49. Tiempo medio en años como fumador según sexo en la población hospitalaria.....	286
Figura 4.50. Tiempo medio en años que hace que dejó de fumar según sexo en la población hospitalaria.....	287
Figura 4.51. Hábito de caminar al menos 20 minutos al día en los hombres y las mujeres de la población hospitalaria	291
Figura 4.52. Distribución de la práctica de ejercicio físico de la población hospitalaria.....	292
Figura 4.53. Distribución de la práctica de un segundo ejercicio físico de la población hospitalaria	292
Figura 4.54. Distribución de la actividad física en quintiles según sexo en la población hospitalaria	293

Figura 4.55. Distribución de la actividad física en quintiles según el nivel de estudios en la población hospitalaria	294
Figura 4.56. Distribución de la actividad física en quintiles según antecedentes de afección ósea en mujeres de la población hospitalaria	294
Figura 4.57. Situación en la que aumentó peso por sexo en la población hospitalaria	297
Figura 4.58. Desayuna todos los días según sexo en la población hospitalaria	300
Figura 4.59. Almuerzo todos los días según sexo en la población hospitalaria	300
Figura 4.60. Comida de mediodía todos los días según sexo en la población hospitalaria.....	301
Figura 4.61. Merienda todos los días según sexo en la población hospitalaria.....	301
Figura 4.62. Cena todos los días según sexo en la población hospitalaria	302
Figura 4.63. Comida más abundante según sexo en la población hospitalaria	303
Figura 4.64. Momento en el que pica entre comidas según sexo en la población hospitalaria.....	303
Figura 4.65. Distribución de la práctica de ejercicio físico en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria	324
Figura 4.66. Distribución de la práctica de un segundo ejercicio físico en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria	324
Figura 4.67. Distribución de la actividad física en quintiles en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria	325
Figura 4.68. Asociación de LPL HindIII y obesidad mórbida en mujeres de la población hospitalaria	347
Figura 4.69. Asociación de RB3 Trp64Arg y obesidad mórbida en la población hospitalaria.....	348
Figura 4.70. Asociación de Rlep Q223R y obesidad mórbida en hombres de la población hospitalaria	349
Figura 4.71. Asociación de PLIN 11482G/A y obesidad mórbida en la población hospitalaria	350
Figura 4.72. Asociación de PLIN 14995A/T y obesidad mórbida en la población hospitalaria.....	351
Figura 4.73. Asociación de PPARGC1 γ +1564G/A y obesidad mórbida en la población hospitalaria	352
Figura 4.74. A: fragmentos de restricción según la variante alélica de ApoE. B: imagen del gel de agarosa con las distintas variantes alélicas de ApoE	353
Figura 4.75. Secuenciación del fragmento de ADN de la ApoE en el paciente E2-Christchurch	354
Figura 4.76. Secuencia del genotipo salvaje en el promotor del gen MC4R	355
Figura 4.77. Secuencia del genotipo con la mutación -178 A/C en el promotor del gen MC4R.....	356
Figura 4.78. Masa magra (kg) según el polimorfismo UCP1 -3826 A/G en las mujeres de la población hospitalaria	372
Figura 4.79. Porcentaje de grasa corporal según el polimorfismo UCP2 -866 G/A en la población hospitalaria... 372	
Figura 4.80. Masa magra (kg) según el polimorfismo PLIN 6209 T/C en la población hospitalaria.....	373
Figura 4.81. Distribución de la grasa corporal según el polimorfismo PLIN 11482 G/A en la población hospitalaria	373
Figura 4.82. Distribución de la grasa corporal según el polimorfismo PPARGC1 γ +1564G/A en las mujeres de la población hospitalaria	374
Figura 4.83. Masa magra (kg) según el polimorfismo LH -514C/T en la población hospitalaria	374
Figura 4.84. Desayunar todos los días según el polimorfismo Lep -2548 G/A en la población hospitalaria.....	399

Figura 4.85. Cenar todos los días según el polimorfismo Lep -2548 G/A en la población hospitalaria	400
Figura 4.86. Acción de picar entre comidas según el polimorfismo Rlep Q223R en la población hospitalaria	401
Figura 4.87. Distribución del momento de picar según el polimorfismo Rlep Q223R en la población hospitalaria	402
Figura 4.88. Distribución del momento de picar según el polimorfismo Rlep Q223R en hombres de la población hospitalaria	403
Figura 4.89. Distribución del momento de picar según el polimorfismo Rlep Q223R en mujeres de la población hospitalaria	403
Figura 4.90. Medias de colesterol HDL (mg/dL) según los polimorfismos APOE y CETP TaqIB en el total de las muestras, en la población general y en la población hospitalaria	408
Figura 4.91. Medias de peso (Kg) según los polimorfismos LEP -2548G/A y RLEP Q223R en el total de las muestras, en la población general y en la población hospitalaria.....	410
Figura 4.92. IMC medio (Kg/m ²) según los polimorfismos LPL Ser447Stop y RB3 Trp64Arg en la población hospitalaria	412

9

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Técnicas de medida de la grasa corporal	14
Tabla 1.2. Clasificación del IMC según los criterios de definición de la OMS (1995 y 1998)	16
Tabla 1.3. Clasificación del IMC según los criterios de definición de la SEEDO (2000)	16
Tabla 1.4. Señales reductoras del apetito o anorexígenos	33
Tabla 1.5. Señales estimulantes del apetito u orexígenos	34
Tabla 1.6. Procesos asociados a la obesidad	38
Tabla 1.7. Riesgo relativo de la obesidad y otras enfermedades asociadas	42
Tabla 1.8. Riesgo de diabetes, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular según el IMC y el perímetro de cintura	43
Tabla 1.9. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según la OMS	45
Tabla 1.10. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según el NCEP-ATP III 2001 y AHA 2005	46
Tabla 1.11. Definición del síndrome metabólico según la International Diabetes Federation 2006	47
Tabla 1.12. Riesgo global según el IMC y el perímetro de cintura (PC)	76
Tabla 1.13. Índice cintura/cadera y escala de estimación de riesgo de salud	76
Tabla 1.14. Beneficios de la pérdida de peso	77
Tabla 1.15. Objetivos de las comorbilidades en la obesidad (consenso SEEDO 2000)	82
Tabla 1.16. Objetivos generales del tratamiento del síndrome metabólico	82
Tabla 1.17. Beneficios de la realización de actividad física	90
Tabla 1.18. Criterios de indicación del tratamiento quirúrgico	97
Tabla 1.19. Técnicas quirúrgicas	98
Tabla 3.1. Oligonucleótidos empleados para el estudio de los genes involucrados en la regulación del gasto energético	116
Tabla 3.2. Oligonucleótidos empleados para el estudio de los genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes	117
Tabla 3.3. Oligonucleótidos empleados para el estudio de los genes implicados en la adipogénesis	117
Tabla 3.4. Oligonucleótidos empleados para el estudio de los genes implicados en trastornos asociados con la obesidad	118
Tabla 3.5. Ciclos de amplificación, temperatura de anillamiento y tamaño esperado de los fragmentos de ADN estudiados en los genes involucrados en la regulación del gasto energético	118

Tabla 3.6. Ciclos de amplificación, temperatura de anillamiento y tamaño esperado de los fragmentos de ADN estudiados en los genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes.....	119
Tabla 3.7. Ciclos de amplificación, temperatura de anillamiento y tamaño esperado de los fragmentos de ADN estudiados en los genes implicados en la adipogénesis.....	119
Tabla 3.8. Ciclos de amplificación, temperatura de anillamiento y tamaño esperado de los fragmentos de ADN estudiados en los genes implicados en trastornos asociados a la obesidad.....	120
Tabla 3.9. Enzimas utilizadas, secuencia de corte y fragmentos obtenidos tras la digestión del producto de amplificación para el cribado de las variantes en los genes involucrados en la regulación del gasto energético.....	121
Tabla 3.10. Enzimas utilizadas, secuencia de corte y fragmentos obtenidos tras la digestión del producto de amplificación para el cribado de las variantes en los genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes.....	122
Tabla 3.11. Enzimas utilizadas, secuencia de corte y fragmentos obtenidos tras la digestión del producto de amplificación para el cribado de las variantes en los genes implicados en la adipogénesis.....	122
Tabla 3.12. Enzimas utilizadas, secuencia de corte y fragmentos obtenidos tras la digestión del producto de amplificación para el cribado de las variantes en los genes implicados en trastornos asociados a la obesidad.....	123
Tabla 3.13. Descripción de los SNP, primers y sondas del gen PLIN.....	126
Tabla 3.14. Clasificación según el consumo de alcohol.....	131
Tabla 4.1. Valores medios de los parámetros antropométricos y bioquímicos en la población de Atención Primaria.....	148
Tabla 4.2. Antecedentes clínicos en la población de Atención Primaria.....	149
Tabla 4.3. Consumo de fármacos según sexo en la población de Atención Primaria.....	150
Tabla 4.4. Antecedentes clínicos familiares en la población de Atención Primaria.....	151
Tabla 4.5. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas entre semana por sexo en la población de Atención Primaria.....	156
Tabla 4.6. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas el fin de semana por sexo en la población de Atención Primaria.....	157
Tabla 4.7. Prevalencia por categorías según el consumo de alcohol por sexo en la población de Atención Primaria.....	158
Tabla 4.8. Obesidad, factores relacionados y antecedentes familiares en la población de Atención Primaria.....	165
Tabla 4.9. Hábitos dietéticos por sexo en la población de Atención Primaria.....	168
Tabla 4.10. Frecuencia en el consumo de alimentos por sexo en la población de Atención Primaria.....	173
Tabla 4.11. Frecuencia en el consumo de alimentos por grupos de edad en la población de Atención Primaria.....	174
Tabla 4.12. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por sexo en la población de Atención Primaria.....	175
Tabla 4.13. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por grupos de edad en la muestra total de la población de Atención Primaria.....	176
Tabla 4.14. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por grupos de edad en la muestra de hombres de la población de Atención Primaria.....	177
Tabla 4.15. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por grupos de edad en la muestra de mujeres de la población de Atención Primaria.....	178

Tabla 4.16. Valores medios de los parámetros antropométricos y bioquímicos en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria.....	184
Tabla 4.17. Antecedentes clínicos relacionados con la obesidad en la población de Atención Primaria.....	185
Tabla 4.18. Riesgo de padecer una enfermedad en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria .	186
Tabla 4.19. Consumo de fármacos en relación a la obesidad según sexo en la población de Atención Primaria...	187
Tabla 4.20. Antecedentes familiares relacionados con la obesidad en la población de Atención Primaria	188
Tabla 4.21. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas entre semana en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria.....	191
Tabla 4.22. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas el fin de semana en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria.....	192
Tabla 4.23. Prevalencia por categorías según el consumo de alcohol en relación a la obesidad en la población de Atención Primaria.....	193
Tabla 4.24. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el sobrepeso y la obesidad en la muestra global de la población de Atención Primaria.....	200
Tabla 4.25. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el sobrepeso y la obesidad en los hombres de la población de Atención Primaria	201
Tabla 4.26. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el sobrepeso y la obesidad en las mujeres de la población de Atención Primaria	202
Tabla 4.27. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria en relación al sobrepeso y la obesidad en la población global de Atención Primaria	203
Tabla 4.28. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria en relación al sobrepeso y la obesidad en los hombres de la población de Atención Primaria	204
Tabla 4.29. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria en relación al sobrepeso y la obesidad en las mujeres de la población de Atención Primaria	205
Tabla 4.30. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación del gasto energético en la población de Atención Primaria	206
Tabla 4.31. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes en la población de Atención Primaria	207
Tabla 4.32. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en la adipogénesis en la población de Atención Primaria.....	208
Tabla 4.33. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en trastornos relacionados con la obesidad en la población de Atención Primaria.....	209
Tabla 4.34. Equilibrio de la ley de Hardy-Weinberg en los polimorfismos estudiados en la población de Atención Primaria	210
Tabla 4.35. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación del gasto energético en la población de Atención Primaria	211
Tabla 4.36. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes en la población de Atención Primaria.....	212
Tabla 4.37. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes implicados en trastornos relacionados con la obesidad en la población de Atención Primaria.....	212
Tabla 4.38. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes implicados en la adipogénesis en la población de Atención Primaria	213

Tabla 4.39. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación del gasto energético en relación al sobrepeso y la obesidad en la población de Atención Primaria.....	214
Tabla 4.40. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes en relación al sobrepeso y la obesidad en la población de Atención Primaria.....	215
Tabla 4.41. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en la adipogénesis en relación al sobrepeso y la obesidad en la población de Atención Primaria.....	216
Tabla 4.42. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en trastornos relacionados según el sobrepeso y la obesidad en la población de Atención Primaria.....	217
Tabla 4.43. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo LPL HindIII en la población de Atención Primaria.....	223
Tabla 4.44. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo LPL Ser447Stop en la población de Atención Primaria.....	224
Tabla 4.45. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo UCP 1 -3826A/G en la población de Atención Primaria.....	225
Tabla 4.46. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo UCP 2 -866G/A en la población de Atención Primaria.....	226
Tabla 4.47. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo RB3 Trp64Arg en la población de Atención Primaria.....	227
Tabla 4.48. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo Ghrelin Arg51Gln en la población de Atención Primaria.....	228
Tabla 4.49. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo Lep -2548G/A en la población de Atención Primaria.....	229
Tabla 4.50. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo Rlep Q223R en la población de Atención Primaria.....	230
Tabla 4.51. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 6209T/C en la población de Atención Primaria.....	231
Tabla 4.52. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 11482G/A en la población de Atención Primaria.....	232
Tabla 4.53. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 13041A/G en la población de Atención Primaria.....	233
Tabla 4.54. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 14995A/T en la población de Atención Primaria.....	234
Tabla 4.55. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PPARGC1 γ +1564G/A en la población de Atención Primaria.....	235
Tabla 4.56. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PPARGC1 γ +2962A/G en la población de Atención Primaria.....	236
Tabla 4.57. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PPARG Pro12Ala en la población de Atención Primaria.....	237
Tabla 4.58. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo LPL HindIII en la población de Atención Primaria.....	242
Tabla 4.59. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo LPL Ser447Stop en la población de Atención Primaria.....	243
Tabla 4.60. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo UCP 1 -3826A/G en la población de Atención Primaria.....	244

Tabla 4.61. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo UCP 2 -866G/A en la población de Atención Primaria	245
Tabla 4.62. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo RB3 Trp64Arg en la población de Atención Primaria	246
Tabla 4.63. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo Ghrelina Arg51Gln en la población de Atención Primaria.....	247
Tabla 4.64. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo Lep -2548G/A en la población de Atención Primaria	248
Tabla 4.65. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo Rlep Q223R en la población de Atención Primaria	249
Tabla 4.66. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 6209T/C en la población de Atención Primaria	250
Tabla 4.67. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 11482G/A en la población de Atención Primaria	251
Tabla 4.68. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 13041A/G en la población de Atención Primaria	252
Tabla 4.69. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 14995A/T en la población de Atención Primaria	253
Tabla 4.70. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PPARGC1γ +1564G/A en la población de Atención Primaria.....	254
Tabla 4.71. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PPARGC1γ +2962A/G en la población de Atención Primaria.....	255
Tabla 4.72. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PPARG Pro12Ala en la población de Atención Primaria.....	256
Tabla 4.73. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo ApoE en la población de Atención Primaria	257
Tabla 4.74. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo CETP TaqIB en la población de Atención Primaria	258
Tabla 4.75. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo LH -514C/T en la población de Atención Primaria	259
Tabla 4.76. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el polimorfismo Lep -2548G/A en la muestra global de la población de Atención Primaria	262
Tabla 4.77. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el polimorfismo Rlep Q223R en la muestra global de la población de Atención Primaria	263
Tabla 4.78. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el polimorfismo Ghrelina Arg51Gln en la muestra global de la población de Atención Primaria	264
Tabla 4.79. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria relacionada con el polimorfismo Lep -2548G/A en la muestra global de la población de Atención Primaria.....	265
Tabla 4.80. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria relacionada con el polimorfismo Rlep Q223R en la muestra global de la población de Atención Primaria	266
Tabla 4.81. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria relacionada con el polimorfismo Ghrelina Arg51Gln en la muestra global de la población de Atención Primaria.....	267
Tabla 4.82. Valores medios de los parámetros antropométricos, bioquímicos y de composición corporal en la población hospitalaria	280

Tabla 4.83. Antecedentes clínicos en la población hospitalaria	281
Tabla 4.84. Consumo de fármacos según sexo en la población hospitalaria	282
Tabla 4.85. Antecedentes clínicos familiares en la población hospitalaria	283
Tabla 4.86. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas entre semana por sexo en la población hospitalaria ..	288
Tabla 4.87. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas el fin de semana por sexo en la población hospitalaria	289
Tabla 4.88. Prevalencia por categorías según el consumo de alcohol por sexo en la población hospitalaria	290
Tabla 4.89. Obesidad, factores relacionados y antecedentes familiares	296
Tabla 4.90. Hábitos dietéticos en la población hospitalaria	299
Tabla 4.91. Frecuencia en el consumo de alimentos por sexo en la población hospitalaria	304
Tabla 4.92. Frecuencia en el consumo de alimentos por grupos de edad en la población hospitalaria	305
Tabla 4.93. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por sexo en la población hospitalaria	306
Tabla 4.94. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por grupos de edad en la muestra total de la población hospitalaria	307
Tabla 4.95. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por grupos de edad en la muestra de hombres de la población hospitalaria	308
Tabla 4.96. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria por grupos de edad en la muestra de mujeres de la población hospitalaria	309
Tabla 4.97. Valores medios de los parámetros antropométricos y bioquímicos en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria	313
Tabla 4.98. Antecedentes clínicos relacionados con el grado de obesidad en la población hospitalaria	314
Tabla 4.99. Riesgo de padecer una enfermedad en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria ..	315
Tabla 4.100. Consumo de fármacos en relación a la obesidad mórbida según sexo en la población hospitalaria ..	316
Tabla 4.101. Antecedentes familiares relacionados con el grado de obesidad en la población hospitalaria	317
Tabla 4.102. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas entre semana en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria	320
Tabla 4.103. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas el fin de semana en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria	321
Tabla 4.104. Prevalencia por categorías según el consumo de alcohol en relación a la obesidad mórbida en la población hospitalaria	322
Tabla 4.105. Frecuencia en el consumo de alimentos en relación con el grado de obesidad en la población hospitalaria	329
Tabla 4.106. Frecuencia en el consumo de alimentos en relación con el grado de obesidad en hombres de la población hospitalaria	330
Tabla 4.107. Frecuencia en el consumo de alimentos en relación con el grado de obesidad en mujeres de la población hospitalaria	331
Tabla 4.108. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria en relación con el grado de obesidad en la población hospitalaria	332
Tabla 4.109. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria en relación con el grado de obesidad en hombres de la población hospitalaria	333

Tabla 4.110. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria en relación con el grado de obesidad en mujeres de la población hospitalaria.....	334
Tabla 4.111. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación del gasto energético en la población hospitalaria.....	335
Tabla 4.112. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes en la población hospitalaria.....	336
Tabla 4.113. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en la adipogénesis en la población hospitalaria.....	337
Tabla 4.114. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en trastornos relacionados con la obesidad en la población hospitalaria.....	338
Tabla 4.115. Equilibrio de la ley de Hardy-Weinberg en los polimorfismos estudiados en la población hospitalaria.....	339
Tabla 4.116. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación del gasto energético en la población hospitalaria.....	340
Tabla 4.117. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes en la población hospitalaria.....	341
Tabla 4.118. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes implicados en trastornos relacionados con la obesidad en la población hospitalaria.....	341
Tabla 4.119. Frecuencia alélica en los polimorfismos de genes implicados en la adipogénesis en la población hospitalaria.....	342
Tabla 4.120. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación del gasto energético en relación al grado de obesidad en la población hospitalaria.....	343
Tabla 4.121. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes involucrados en la regulación de la ingesta de nutrientes en relación al grado de obesidad en la población hospitalaria.....	344
Tabla 4.122. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en la adipogénesis en relación al grado de obesidad en la población hospitalaria.....	345
Tabla 4.123. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos de genes implicados en trastornos relacionados según el grado de obesidad en la población hospitalaria.....	346
Tabla 4.124. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo LPL HindIII en la población hospitalaria.....	358
Tabla 4.125. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo LPL Ser447Stop en la población hospitalaria.....	359
Tabla 4.126. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo UCP 1 -3826A/G en la población hospitalaria.....	360
Tabla 4.127. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo UCP 2 -866G/A en la población hospitalaria.....	361
Tabla 4.128. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo RB3 Trp64Arg en la población hospitalaria.....	362
Tabla 4.129. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo Lep -2548G/A en la población hospitalaria.....	363
Tabla 4.130. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo Rlep Q223R en la población hospitalaria.....	364
Tabla 4.131. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 6209T/C en la población hospitalaria.....	365

Tabla 4.132. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 11482G/A en la población hospitalaria	366
Tabla 4.133. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 13041A/G en la población hospitalaria	367
Tabla 4.134. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PLIN 14995A/T en la población hospitalaria	368
Tabla 4.135. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PPARGC1 γ +1564G/A en la población hospitalaria	369
Tabla 4.136. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PPARGC1 γ +2962A/G en la población hospitalaria	370
Tabla 4.137. Valores medios de parámetros antropométricos del polimorfismo PPARG Pro12Ala en la población hospitalaria	371
Tabla 4.138. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo LPL HindIII en la población hospitalaria	376
Tabla 4.139. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo LPL Ser447Stop en la población hospitalaria	377
Tabla 4.140. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo UCP 1 -3826A/G en la población hospitalaria	378
Tabla 4.141. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo UCP 2 -866G/A en la población hospitalaria	379
Tabla 4.142. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo RB3 Trp64Arg en la población hospitalaria	380
Tabla 4.143. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo Lep -2548G/A en la población hospitalaria	381
Tabla 4.144. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo Rlep Q223R en la población hospitalaria	382
Tabla 4.145. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 6209T/C en la población hospitalaria	383
Tabla 4.146. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 11482G/A en la población hospitalaria	384
Tabla 4.147. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 13041A/G en la población hospitalaria	385
Tabla 4.148. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PLIN 14995A/T en la población hospitalaria	386
Tabla 4.149. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PPARGC1 γ +1564G/A en la población hospitalaria	387
Tabla 4.150. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PPARGC1 γ +2962A/G en la población hospitalaria	388
Tabla 4.151. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo PPARG Pro12Ala en la población hospitalaria	389
Tabla 4.152. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo ApoE en la población hospitalaria	390
Tabla 4.153. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo CETP TaqIB en la población hospitalaria	391

Tabla 4.154. Valores medios de parámetros bioquímicos del polimorfismo LH -514C/T en la población hospitalaria	392
Tabla 4.155. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el polimorfismo Lep -2548G/A en la muestra global de la población hospitalaria.....	394
Tabla 4.156. Frecuencia en el consumo de alimentos relacionada con el polimorfismo Rlep Q223R en la muestra global de la población hospitalaria.....	395
Tabla 4.157. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria relacionada con el polimorfismo Lep -2548G/A en la muestra global de la población hospitalaria	396
Tabla 4.158. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria relacionada con el polimorfismo Rlep Q223R en la muestra global de la población hospitalaria.....	398