



**Universidad de Valencia**

**DOCTORADO EN BIOTECNOLOGIA**

**Facultad de Ciencias Biológicas**

**Departamento de Bioquímica y Biología molecular**

**PERCEPCIÓN DEL SABOR, DIETA MEDITERRÁNEA  
Y NUTRIGENÉTICA: EFECTO SOBRE LOS  
COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO.**

Tesis doctoral presentada por:

**Olimpia Arellano Campos**

Licenciada en Nutrición

Para la obtención del Grado de Doctora por la Universidad de Valencia

Valencia, 2012

Dirigida por los profesores:

Dolores Corella Piquer

Vicente Zanón Moreno





**Dra. Dolores Corella Piquer**, Doctora en Farmacia y Catedrática de Universidad del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal de la Universidad de Valencia.

**Dr. Vicente Zanón Moreno**, Doctor por la Universidad de Valencia, PAS del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal de la Universidad de Valencia.

#### **INFORMAN**

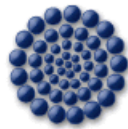
Que **Olimpia Arellano Campos** Licenciada en Nutrición por la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco-México, ha realizado bajo nuestra dirección el presente trabajo de investigación, titulado: **“PERCEPCIÓN DEL SABOR, DIETA MEDITERRÁNEA Y NUTRIGENÉTICA: EFECTO SOBRE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO”**, el cual posee la suficiente calidad científica para ser presentado para la obtención del Grado de Doctora.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Valencia a Julio de 2012.

Fdo. Dolores Corella

Fdo. Vicente Zanón

Esta Tesis Doctoral se ha realizado durante el disfrute de la beca para estudios de posgrado otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología **CONACyT** (desde diciembre 2009 a septiembre de 2012), así como una beca complementaria para el apoyo de los trabajadores de la Secretaría de Salud, otorgada a través del convenio entre la Organización Panamericana de la Salud y la misma Secretaría de México (2010-2011).



**SEP • CONACYT**

*Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología*

M É X I C O 

## Dedicatoria

A Víctor Hugo  
A mi madre y mi abuela Isabel  
A la memoria de mi padre  
A mis hermanos Alma, Marisol, David y Elvia  
A mis sobrinos Marisol, Carolina, Tenzin y Leonardo  
A Jesusito y Moni  
A mi hijo que viene en camino

*Con todo mi amor y agradecimiento por amarme y estar siempre a mi lado.*



# Agradecimientos

A la Dra. Dolores Corella y Dr. Vicente Zanón por ser mis directores  
A CONACyT por todo el apoyo  
Al INCMNSZ por el permiso laboral-académico concedido para la realización de los estudios de doctorado  
A la SSA y OPS por las becas complementarias  
A mi comité evaluador Ramón Estruch, Rosa Lamuela, Emilio Sacanella, Olga Portolés, Carmen Sáez y Oscar Coltell  
A Paco Estruch

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas  
Dr. Samuel Canizales  
Dr. Fernando Gabilondo y Dr. Rubén Lisker  
A mis amigos Elisa, Carolina, Víctor, Mariana, Blanca Estela, Rebeca, Juan Manuel, Elisabeth, Mariana, Lucy Palacios, Reyna, Celta, Etna  
A Enrique Hevilla  
Patricia, Arcadio y Rebeca  
A la pepina, Caro, Eva, Paco, Olga, Gema  
A Carmen Sanz por su amabilidad y dulzura desde el primer momento  
A todos los pacientes que amablemente participaron como voluntarios en el estudio





# ÍNDICE

	PAGINA
<b>TERMINOLOGÍA</b> .....	11
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	13
SÍNDROME METABÓLICO.....	13
LA CONDUCTA ALIMENTARIA Y PERCEPCIÓN DE SABORES.....	28
LA DIETA.....	38
DETERMINANTES GENÉTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO.....	42
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	53
HIPÓTESIS.....	53
OBJETIVOS.....	54
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	56
ESTUDIO OBENUTIC.....	56
ESTUDIO PREDIMED.....	79
ESTUDIO PESCANOVA.....	81
<b>4. RESULTADOS</b> .....	90
ESTUDIO OBENUTIC.....	90
ESTUDIO PREDIMED.....	216
ESTUDIO PESCANOVA.....	232
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	241
ESTUDIO OBENUTIC.....	241
ESTUDIO PREDIMED.....	280
ESTUDIO PESCANOVA.....	284
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	287

7. BIBLIOGRAFÍA.....	291
8. ÍNDICE DE FIGURAS.....	341
9. ÍNDICE DE TABLAS.....	346

# TERMINOLOGÍA

Las abreviaturas utilizadas en esta tesis son las siguientes:

ACV	Accidente cerebrovascular
ADA	American Diabetes Association
AF	Actividad física
AGMI	ácidos grasos monoinsaturados
AGNE	Acidos grasos no esterificados
AGO3	Acidos grasos omega 3
AGPI	ácidos grasos poliinsaturados
AGS	ácidos grasos saturados
AHA	American Heart Association
ATP-III-NCEP	National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel
CC	Circunferencia de cintura
CDC:	Center Disease Control.
cHDL	Colesterol de lipoproteínas de alta densidad
cLDL	Colesterol de lipoproteínas de baja densidad
CM	Catador moderado
DM	Dieta mediterránea
DT2	Diabetes tipo 2
ECV	Enfermedades cardiovasculares
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
FC	Frecuencia cardiaca
FTO	Fat mass and obesity associated
GE	Gasto energético
GET	Gasto energético total (en 24 hrs)
GLUT4	Proteínas transportadoras de glucosa
HOMA	Homeostasis Model Assessment. Valora la resistencia a la insulina
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo al miocardio
IC	Ingesta calórica
ICA	Indice cintura-altura
ICC	Indice cintura-cadera
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleucina 6
IMC	Indice de masa corporal

iNOS	Oxido nítrico sintetasa
IOTF	International Obesity Task Force
METS	Equivalente metabólico (gasto energético durante ejercicio/gasto energético en reposo) donde 1 MET=3.5 kcal/kg/min
N	Nicotina
NANHES III	The Third National Health and Nutrition Examination Survey
NC	No catador
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
OBENUTIC	Modulación genética y ambiental en el consumo de alimentos y riesgo de obesidad. Un estudio de casos y controles con soporte informático integrado.
OMS	Organización Mundial de la Salud
ON	Oxido nítrico
PON1	Gen de paraoxonasa 1
PPARBP	Receptor de proteína de unión a proliferator peroxisoma activado
PREDIMED	PREvención con Dieta MEDiterránea
RI	Resistencia a la insulina
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SC	Supercatador
SM	Síndrome metabólico
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Single Nucleotide Polimorphism
TAC	Tomografía axial computarizada
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TCF7L2	Transcriptional factor 7-like 2
TG	Triglicéridos
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
uPCR	Proteina C-reactiva ultrasensible
VCT	Valor calórico total
WHO:	World Health Organization

## 1.1 EL SÍNDROME METABÓLICO

La obesidad y el sobrepeso son un grave problema de salud pública que afecta a un gran número de individuos alrededor del mundo. La obesidad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedades complejas como la diabetes tipo 2 (DT2), ciertos tipos de cáncer y síndrome metabólico (SM). En adultos caucásicos, el sobrepeso y la obesidad están asociados con un incremento en la mortalidad por todas las causas (Berrington de González A et al, 2010).

El SM es un desorden multifactorial que agrupa una serie de alteraciones metabólicas y funcionales estrechamente relacionadas entre sí, incluyendo: obesidad de distribución central, resistencia a la insulina (RI), hiperglucemia, dislipidemia aterogénica, con elevación de triglicéridos y disminución de colesterol-HDL e hipertensión arterial (HTA). Esta constelación de alteraciones metabólicas aumenta el riesgo de desarrollar y morir por enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La relevancia clínica del SM está asociada a su papel en el desarrollo de la misma (Cameron et al, 2004). Su etiología responde a una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales, la dieta, los niveles de actividad física, la edad y el género, los niveles de desnutrición o sobrenutrición y los hábitos de vida entre otros (Abhishek G et al. 2010; Grundy SM, 2008). Asimismo, se ha asociado este síndrome al riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer, como el colorrectal y de mama (Ahmed et al, 2006; Lorincz et al, 2006), y a enfermedad de Alzheimer (Milionis et al, 2008; Profeno et al, 2009). Se estima que individuos con SM tienen dos veces el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) a 5-10 años comparados con individuos sanos; asimismo incrementa cinco veces el riesgo de desarrollar DT2 (Alberti et al 2011). Las ECV son altamente prevalentes y son las principales causas de mortalidad en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 29,2% (unos 16 millones) del total de las muertes de todo el mundo en el año 2003 se debieron a esta causa, estimándose que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares experimentarán un continuo ascenso a escala mundial hasta el año 2015 (Zimmet et al, 2005; Eckel et al, 2005).

### 1.1.1 Historia

El término SM data al menos desde finales de los años 50, pero su uso no se hizo común sino hasta fines de los años 70 para describir factores de riesgo asociados con diabetes, algo que habían notado desde principios de los años 20 (Joslin EP, 1921; Kylin E, 1923). En 1947 el médico Jean Vague observó que la obesidad superior parecía predisponer a diabetes, aterosclerosis, gota y cálculos (Vague J, 1947). En 1977 Haller usó el término SM para la descripción de la asociación entre obesidad, diabetes mellitus, hiperlipoproteinemia, hiperuricemia y esteatosis hepática, mientras analizaba los efectos aditivos de los factores de riesgo de aterosclerosis (Haller H, 1977). En el mismo año, Singer usó el término para la asociación entre obesidad, gota, diabetes mellitus e hipertensión con hiperlipoproteinemia (Singer P, 1977). En 1978 Gerald B. Phillips desarrolló el concepto de que los factores de riesgo para infarto de miocardio coincidían con una “constelación de anomalías” (intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hiperlipidemia e hipertensión) que se asociaban no sólo con enfermedad coronaria sino también con el envejecimiento, obesidad y otros estadios clínicos, e intentaba encontrar el factor etiológico común cuya identificación permitiera prevenir la ECV (Phillips GB, 1978). En 1988 Reaven propone la hipótesis de que es la RI el factor etiológico común y llama a la “constelación de anomalías” *Síndrome X*. Propuso cinco fenotipos, todos ellos asociados con un mayor riesgo de ECV (Reaven GM, 1988): resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, aumento de triglicéridos (TAG) y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y HTA.

### 1.1.2 Definición y clasificación

Existe un desacuerdo considerable alrededor de la terminología y los criterios diagnósticos relacionados al SM. A pesar de ello parece haber un consenso en el campo médico sobre lo que significa: “es un conjunto de factores de riesgo metabólicos interrelacionados para ECV y diabetes”. Se caracteriza por disglucemia, HTA, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y obesidad central.

Distintos grupos de expertos han propuesto definiciones, siendo la primera la desarrollada por la (OMS) (WHO, 1999). Casi al mismo tiempo, el *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) (Balkau et al, 1999) propuso su versión regional, y en 2001 el *National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel* (NCEP ATP III) publicó la primera de varias versiones (Tabla 1.1).

Dada la dificultad para la aplicación de las diferentes pruebas desarrolladas para medir la RI, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) ha recomendado la utilización de los criterios diagnósticos del SM en el ámbito clínico desarrollados por los Institutos Nacionales de Salud (ATP III).

Tabla 1.1. Diferentes definiciones y clasificaciones de Síndrome metabólico.					
	OMS (1999)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (2001)	AHA/NHLBI (2005) Actualización NCEP	FID (2005)
	IG*, DT2 o RI + 2 o más de los siguientes factores:	RI§ + 2 de los siguientes factores:	Tres o más de los siguientes factores:	Tres o más de los siguientes factores:	PC específica/etnicidad + 2 o más de los factores:
<b>Glucosa plasmática En ayunas</b>		≥ 110 mg/dl	≥ 110mg/dl	≥ 100mg/dl o DT2 previamente diagnosticada	≥ 100mg/dl o DT2 previamente diagnosticada
<b>Presión arterial sistólica y diastólica</b>	≥140/90 mmHg	≥140/90 mm/Hg o con tratamiento	≥130/≥85 mm/Hg o con tratamiento	≥130/≥85 mm/Hg o con tratamiento	>130/>85 mm/Hg o con tratamiento
<b>Triglicéridos</b>	≥150 mg/dl	≥178 mg/dl	≥150 mg/dl o en tratamiento	≥150 mg/dl o en tratamiento	≥150 mg/dl o en tratamiento
<b>Colesterol HDL</b>	♂ <35 mg/dl ♀ <39 mg/dl	♂ y ♀ <39 mg/dl	♂ <40 mg/dl ♀ <50 mg/dl	♂ <40 mg/dl ♀ <50 mg/dl	♂ <40 mg/dl ♀ <50 mg/dl
<b>Obesidad</b>	♂ Ratio C-C > 90 cm y ♀ Ratio C-C >85cm o IMC >30 kg/m <sup>2</sup>	PC ♂ >94cm ♀ > 102 cm	PC ♂ > 102cm ♀ > 88 cm	PC ♂ > 102cm ♀ > 88 cm	PC ♂ >94 cm ♀ >80 cm
<b>Micro-albuminuria</b>	<b>Excreción de albúmina ≥20 ug/min. Rel. alb/cr</b>				

Ratio C-C: relación cintura cadera Rel. Alb/cr: relación albúmina-creatinina, PC: perímetro de cintura, IG: intolerancia a la glucosa, DT2: diabetes tipo 2, RI: resistencia a la insulina. Fuente: Alberti et al, 2006.

La definición original del NCEP-ATPIII y su revisión recomendada por la American Heart Association (AHA) y el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (Grundy S et al, 2004) y la definición creada por el panel del consenso de la

Federación Internacional de Diabetes (IDF) (International Diabetes Federation) son las más utilizadas, aunque hay que decir que las prevalencias obtenidas con estas definiciones no son en absoluto similares y los individuos identificados con SM son diferentes en gran medida.

La prevalencia del SM es claramente mayor con la revisión del AHA/NHLBI (NCEP-ATPIII) que con la versión original del ATP-III y la definición del IDF. Esto se debe fundamentalmente a un valor de corte más bajo para la alteración de la glucemia en ayunas en ambas definiciones nuevas (glucosa  $\geq 100$  mg/dl), aunque en la definición de la IDF también contribuye el énfasis que se ha puesto en la obesidad central definida por valores de corte estrictos y adaptando el perímetro de la cintura (PC) en centímetros según el grupo étnico (Alberti K et al 2005).

Además de la nueva definición, los participantes de la IDF identificaron otros parámetros adicionales que parecen estar relacionados con el SM, donde se incluyen características como la existencia de estados proinflamatorios y protrombóticos (Alberti et al, 2006).

### 1.1.3 Epidemiología

Las estadísticas mundiales muestran que aproximadamente una cuarta parte de la población adulta sufre de esta condición clínica. Por lo tanto, parece haber diferencias significativas en la prevalencia de los factores individuales que constituyen el SM y el síndrome metabólico en sí mismo, incluso dentro de la población de una misma etnia (Isomaa B et al 2001; Laaka HM et al, 2002).

La prevalencia del SM, independientemente de la definición empleada, depende de la edad, el grupo étnico y el género. Se incrementa linealmente desde los 20 hasta los 50 –donde está pletórica- (Figura 1.1).

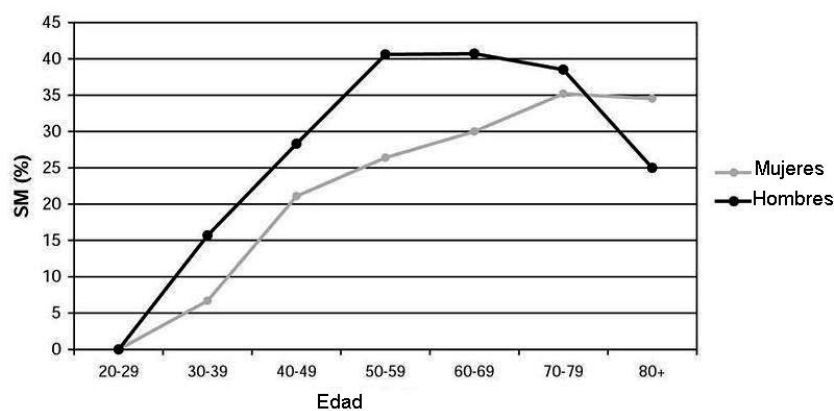


Figura 1.1 Prevalencia de Síndrome Metabólico por rangos de edad



Estimaciones en Estados Unidos según resultados de la encuesta NANHES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988 a 1994) indicaron una prevalencia del 24% en adultos americanos, sin diferencias entre hombres y mujeres, aunque con un incremento del 6,7% (individuos de 20-29 años) a un 43% (60 años o más). Las diferencias en la prevalencia por género o grupo étnico podrían deberse principalmente a la definición usada para su diagnóstico y a que la obesidad central es el factor clave (Ford ES et al, 2002).

La prevalencia en Europa se estima en un 23% en hombres (variando en un rango del 7% al 33% según la edad) y de un 12% en mujeres (variando en un rango del 5 al 22% según la edad) (EGIR, 2002). En España, el estudio VIVA (Variability of the Insulin with Visceral Adiposity) ha descrito una mayor prevalencia global del SM cuando se aplican los criterios de la OMS en hombres de 22% y en mujeres de 17%. Años más tarde se reporta una prevalencia media del 19% en población general. Según criterios de la OMS oscila entre 25% en hombres y de 20% en mujeres (Balkan B, 2002), mientras que usando los criterios del EGIR las prevalencias son menores, 16,0% y 15,5% en hombres y mujeres respectivamente (Lorenzo C, 2001).

Un estudio en Segovia (ATP-III), muestra una prevalencia global del SM de 14,2% (en hombres: 11,8% y en mujeres: 16,3%), que aumenta con la edad (Martínez Larrad MT et al, 2003). Esta tendencia coincide con datos de un trabajo reciente realizado en población de la Comunidad Canaria usando los mismos criterios (prevalencia global de 24,4%), donde se observa un notable aumento de la prevalencia en los grupos de edad avanzada. De modo que en el grupo de edad de 18 a 44 años la prevalencia fue de 10,1%, mientras que en el grupo de 45 a 74 años fue casi cuatro veces superior (38,5%) (Álvarez León EE et al, 2003). Un estudio en Murcia comparó la prevalencia del SM utilizando las 3 clasificaciones y encontró que la prevalencia era mayor en hombres que en mujeres y aumentaba con la edad, sin importar el criterio utilizado. Pero al comparar las prevalencias globales se encontraron variaciones notables: Criterio OMS: 35.3% (29.8-40.8), Criterio ATP-III: 20.2% (15.6-24.8) y Criterio EGIR: 24% (19.1-28.9) (Martínez-Candela J et al, 2006). Aunque más recientemente otro grupo de investigadores españoles reportaron prevalencias diferentes de SM en población trabajadora de España: 17% en varones y el 6,5% en mujeres. Cabe destacar que su distribución fue heterogénea en las diferentes comunidades estudiadas. Las regiones del sur y el oeste muestran prevalencias que duplican las de las zonas del centro (Extremadura 22,15%; Galicia 20,6% en varones) y el norte (País Vasco y Castilla y León) (León-Latre M, 2009).

### 1.1.4 Etiopatogénesis del Síndrome Metabólico

Las causas que conducen al desarrollo del SM son múltiples, complejas y aún no han sido bien clarificadas. Los expertos coinciden en señalar a la obesidad central, junto con la R,I como los principales factores etiológicos (Gupta A et al, 2010). Sin embargo, existe la influencia de otros agentes causales destacando la edad, la inactividad física, o el consumo de una dieta inadecuada y, por supuesto, el perfil genético (Eckel et al, 2005; Anderson PJ et al, 2001; Grundy SM et al, 2004; Ukkola O et al, 2001). La fisiopatología es extraordinariamente compleja.

#### 1.1.4.1 Obesidad

La obesidad es el principal factor etiológico que predispone a la RI y al SM (Kahn BB, et al 2000). La vía que une la obesidad y la RI con el SM y la DT2 representa un fenotipo progresivo (Fig. 1.2).

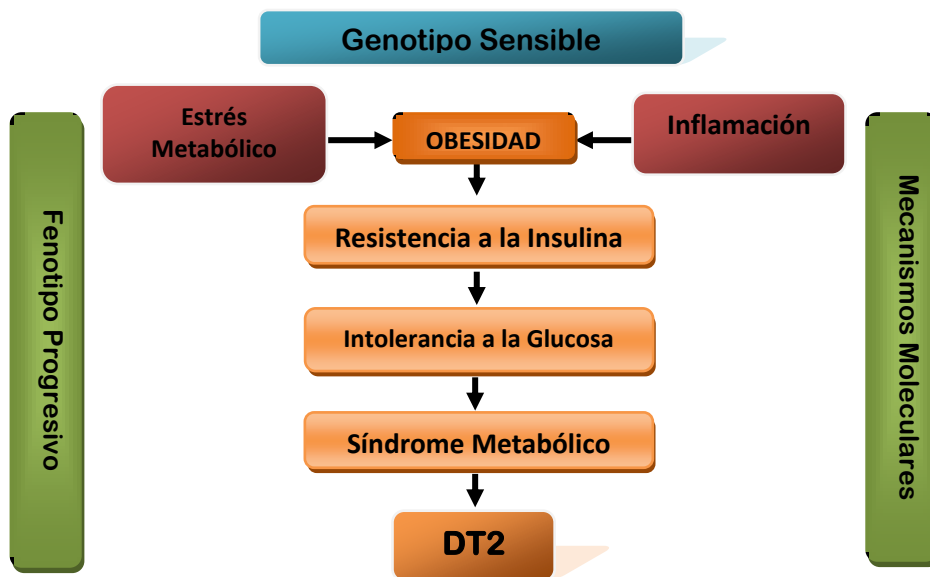


Figura 1.2 Desarrollo y progresión del síndrome metabólico. Fuente: Roche HM. 2005

Actualmente, la obesidad es considerada por la OMS y por el grupo internacional de trabajo en obesidad (International Obesity Task Force -IOTF) como la epidemia del siglo XXI. En España la prevalencia de obesidad (Índice de masa corporal IMC  $\geq 30$ ) pasó del 9,1% en 1993 al 15% en 2006, lo que supuso un incremento del

65%. Por otro lado, en 1993 el 7,7% de los adultos españoles presentaban un IMC  $\geq 30$  pero  $< 35$ , y en 2006 eran ya el 11,9%, lo que supuso un incremento del 54% (Basterra-Gortari FJ et al, 2011).

#### 1.1.4.1.1 Definición y clasificación de obesidad

La obesidad consiste en un aumento en el número y en el tamaño de los adipocitos que forman el tejido adiposo del cuerpo, lo que se traduce en un incremento de la masa de grasa. Esta enfermedad crónica es un fenotipo complejo resultado acumulativo de desequilibrio entre el ingreso y el gasto energético, de la distribución de las reservas energéticas y de la capacidad de adipogénesis. Es el principal factor de riesgo en la aparición de DT2 y ECV. El riesgo de aterogénesis depende más de la localización del tejido adiposo intra-abdominal que de la obesidad total (Matsuzawa Y 2005).

La circunferencia de cintura es el mejor indicador de la acumulación de grasa intraabdominal o visceral, ya que correlaciona mejor con el depósito de grasa central o visceral determinado por tomografía axial computerizada (TAC) que otros indicadores antropométricos (Qi Sun et al, 2009). La AHA/NHLBI (NCEP-ATPIII) propone una clasificación según el grupo étnico (Alberti KGMM et al, 2011). Otra forma de diagnosticar obesidad es con el Índice de Masa Corporal (IMC). En España, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) propone una clasificación detallada delimitando distintos grados de sobrepeso y obesidad (Rubio MA et al, 2007).

#### 1.1.4.1.2 El adipocito

En los últimos años, el tejido adiposo ha pasado de ser considerado como un mero almacén de energía a constituir un órgano fundamental para la regulación de la homeostasis energética del organismo y de la sensibilidad a la insulina (Kahn et al, 2000; Havel et al, 2002). El adipocito almacena triglicéridos (TAG) durante períodos de abundancia calórica para liberar energía en situaciones de necesidad y déficit calórico, como el ayuno o el ejercicio de larga duración. Los ácidos grasos no esterificados (AGNE) son liberados a la circulación como resultado de la lipólisis de TAG y son oxidados principalmente en el músculo esquelético para obtener energía. La capacidad de almacenaje de TAG involucra un delicado balance en el flujo lipogénico/lipolítico que permite al adipocito limitar el incremento anormal en la concentración plasmática de AGNE –factor etiológico de la RI y el SM en sujetos obesos- (McGarry JD, 2002).

#### 1.1.4.1.3 Implicación de las adipocitoquinas

El adipocito es una célula endocrina que produce un gran número de factores metabólica y hormonalmente activos llamados *adipoquinas o adipocitoquinas*. Estos factores regulan numerosas funciones como el control del apetito, la ingesta de alimentos, la homeostasis energética, el metabolismo glucídico y lipídico, la sensibilidad a la insulina; participan en la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria, en la función endotelial, la reproducción y el control hormonal. Estas acciones reguladoras las ejercen, tanto a nivel central como periférico, en tejidos como el músculo esquelético, el hígado e incluso el propio tejido adiposo (De Ferranti S et al, 2008; Antuna-Puente B et al, 2008) (Figura 1.3). De las más importantes y más estudiadas están la leptina, que actúa a nivel hipotálmico modulando el peso corporal, la ingesta alimentaria y los depósitos de lípidos (Ge H et al, 2002). También se sabe que tiene otras funciones en la reproducción y el desarrollo, así como en el sistema inmunitario y neuroendócrino (Kakuma T et al, 2000). La adiponectina se sintetiza en el tejido adiposo blanco y se produce durante la diferenciación del adipocito. Parece tener efectos sobre el endotelio vascular y desempeña una función clave en el control de la homeostasis energética mediante la reducción de la gluconeogénesis hepática, el aumento en la captación de glucosa por el músculo y el incremento en la oxidación de ácidos grasos en ambos tejidos (Berg AH et al, 2002).

#### 1.1.4.2 Resistencia a la Insulina

La insulina es una hormona sintetizada en las células B de los islotes pancreáticos que se libera al torrente sanguíneo en respuesta al aumento de la concentración de glucosa. Su función es proporcionar a las células el combustible necesario para sus funciones, favoreciendo la captación de glucosa por parte de los tejidos e inhibiendo su producción hepática. Además, posee otras acciones como estimular el crecimiento y la diferenciación celular, promover el almacenamiento de energía en forma de grasa en tejido adiposo, hígado y músculo esquelético mediante la estimulación de la lipogénesis, favoreciendo la entrada de AGNE para su utilización en la síntesis de TAG, estimula la síntesis de glucógeno y proteínas e inhibe los procesos de lipólisis y glucogenolisis así como la degradación de proteínas (Saltiel AR et al, 2001). En el músculo esquelético, estimula la captación de glucosa y favorece la glucogenogénesis. Además, estimula la captación y el transporte de aminoácidos y la síntesis proteica (Sakamoto K, et al 2005).

Una respuesta menor de lo esperada a una dosis dada de insulina se conoce como *resistencia a la insulina (RI)*. La relación entre el aumento de los AGNE y la RI fue

planteada a finales de los años sesenta (Randle et al, 1969). El exceso de depósito de grasa en el compartimento intraabdominal parece ser el *Primum movens* en la inducción de la RI, a través de un flujo excesivo de AGNE al hígado, que resultan de la inefectiva acción antilipolítica de la insulina (Wilding, 2007). Se ha observado que los niveles de AGNE son bastante parecidos entre individuos con similar IMC y son mayores en aquellos con sobrepeso u obesidad (Nielsen et al, 2004).

#### 1.1.4.2.1 Consecuencias fisiopatológicas cardiovasculares de la RI

La RI conduce a una variedad de anomalías en el hígado, el músculo y el tejido adiposo, lo que resulta en la dislipidemia caracterizada por elevación de las concentraciones de AGNE y TAG y los bajos niveles de cHDL. Los individuos con un genotipo sensible y que están en mayor riesgo de desarrollar el SM serán más susceptibles al impacto de los factores de estrés metabólico y pro-inflamatorios (Phillips et al 2006). El sedentarismo, tabaquismo y algunos medicamentos (diuréticos, betabloqueadores, progestágenos, corticoides) también facilitan la RI.

La RI se asocia significativamente a reconocidos factores de riesgo cardiovascular como la DT2, la HTA, la dislipidemia aterogénica y otros factores relacionados a la disfunción endotelial (Figura 1.3). La RI y la hiperinsulinemia preceden por años a la aparición de la DT2 (condición denominada “prediabetes”) y que clínicamente ya se puede diagnosticar como SM. Haffner et al, demostraron en el estudio de San Antonio que el 82,4% de los individuos que desarrollaron diabetes eran previamente insulino-resistentes (Haffner SM et al, 2000).

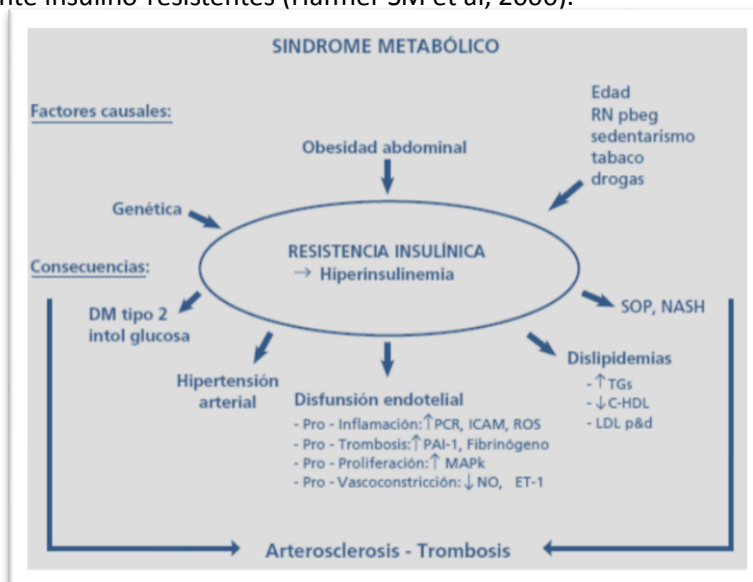


Figura 1.3 Etiopatogenia y consecuencias cardiovasculares del SM  
Fuente: Maiz G A 2005

En el estudio de Bruneck, encontraron insulino-resistencia evaluada por HOMA (Homeostasis Model Assessment) en el 60% de los hipertensos y en más del 80% de los individuos con aumento de TAG y cHDL bajo (Bonora E et al, 1998).

Los TAG  $\geq 150$ mg/dl son un factor de riesgo independiente para ECV. Pueden ser causados por el sobrepeso/obesidad, inactividad física, dieta alta en carbohidratos (>60% del valor calórico total VCT), DT2, excesiva ingesta de alcohol, algunos medicamentos (estrógenos, corticoides) y desórdenes genéticos. Los bajos niveles de cHDL son un potente e independiente predictor de ECV. Pueden ser causados por factores asociados a RI, como hipertrigliceridemia, DT2, obesidad, tabaquismo, inactividad física, consumo excesivo de carbohidratos y ciertos medicamentos (B-bloqueadores, esteroides anabólicos, progesterona) (Boden WE, 2000).

Esta dislipidemia, llamada dislipidemia aterogénica, se explica por un aumento de la síntesis hepática de TAG (por la mayor disponibilidad de AGNE e hiperinsulinemia), mayor secreción de VLDL y mayor catabolismo de las HDL con aumento de la excreción renal de apoA1. Por una mayor actividad de la enzima intravascular *Proteína de Transferencia de ésteres de colesterol* (CETP), las VLDL reciben colesterol esterificado desde las LDL y desde las HDL, transfiriéndoles, a su vez a TAG. Las HDL y las LDL ricas en TAG son sustrato de la lipasa intravascular hepática, aumentando el catabolismo de las HDL, mientras las LDL se transforman en partículas más pequeñas y densas, las cuales son más aterogénicas porque son más susceptibles a la oxidación, siendo especialmente captadas por los receptores SR-A1 de los macrófagos del espacio subendotelial, generando una respuesta inflamatoria a medida que se transforman en células espumosas cargadas de colesterol. Además, la RI reduce la actividad de la lipasa lipoproteica (LP) intravascular, reduciendo la remoción de IDL y remanentes de quilomicrones, que también son lipoproteínas aterogénicas.

El ácido úrico (AU) aumentado en plasma se asocia epidemiológicamente a enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), HTA e insuficiencia cardíaca (IC). En el SM, la hiperinsulinemia activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la angiotensina II actúan como inductores potentes de la actividad de NADPH, que aumenta las ROS y O<sub>2</sub> en la intima-media arterial (Fruehwald E et al, 2001). La HTA está asociada al aumento de ácido úrico en el 75% de los pacientes con hipertensión maligna. La disfunción endotelial en los hipertensos se debe a la excesiva generación de ROS. La iNOS se desacopla y el ácido úrico cambia de agente antioxidante a pro-oxidante (Stuhlinger MC et al, 2002), el alopurinol

revierte la reducción de la síntesis de ON en pacientes con IC y DT2. Los pacientes hipertensos con insuficiencia venosa profunda tienen ácido úrico más elevado en plasma que aquellos que tienen sus arterias periféricas permeables (Hayden MR, 2004). El grupo de Ford reportó asociación de hiperuricemia con SM. Encontraron un incremento de la prevalencia del mismo con el aumento de los niveles de hasta el 70% en las personas con AU más elevado (10 mg/dl). Esta prevalencia casi se cuadruplicó en comparación con la de los individuos con los niveles séricos más bajos de (<6 mg/dl). La prevalencia de los componentes individuales del SM también aumentó con el incremento de los niveles de AU. Este aumento persistió en los diferentes subgrupos estratificados por edad, género, consumo de alcohol, IMC, HTA y DT2 (Choi H, Ford E, 2007).

La HTA es una manifestación de los trastornos metabólicos asociados con RI e hiperinsulinemia (Börjesson M, Dahlöf B 2005). La RI es más prevalente en hipertensos que en la población en general, aunque no todos los pacientes con RI desarrollan HTA (Falkner B et al, 1999). La insulina causa en parte, vasodilatación mediante la estimulación de la producción endotelial de óxido nítrico (ON). Las evidencias apuntan a que la HTA es consecuencia y no causa de la RI (Despres JP, et al 1996; Fujita N, et al 1992). El 50% de los obesos desarrollan HTA en algún momento de la enfermedad (Zachary T et al, 2003), siendo la interrelación entre obesidad, RI y HTA compleja y multifactorial. En la obesidad visceral, la sobreproducción de adipocinas puede contribuir a HTA y ECV. Por lo tanto, las adipocitoquinas son las causantes potenciales de insulinorresistencia, disfunción endotelial y HTA, y reflejan el papel que juega la obesidad visceral como agente causal en la enfermedad metabólica y vascular (Laclaustra M et al, 2007).

### 1.1.5 La inflamación en el síndrome metabólico

En los últimos años se ha propuesto la existencia de una relación directa entre inflamación y SM, al constatar los elevados niveles de marcadores inflamatorios y citoquinas proinflamatorias (Hotamisligil et al, 1995). Así surge la hipótesis para explicar la patogénesis del SM como un estado proinflamatorio que induciría RI. Esta promovería a su vez el estado inflamatorio, dando lugar a un círculo vicioso que agrava cada vez más esta situación (Dandona et al, 2005). También existe una relación clara entre obesidad e inflamación. La obesidad tiene una correlación positiva con el aumento de marcadores inflamatorios (Ziccardi P et al, 2002; Hotamisligil et al, 2006) ya que el tejido adiposo produce moléculas proinflamatorias (Kern et al, 2001; Dandona et al, 1998), como TNF $\alpha$ , IL-6 y adiponectina (Hotamisligil GS et al, 1995; Wang et al, 2004; Espinola-Klein C et al,

2011; Luengo-Fernández E et al, 2005; Okamoto Y et al, 2000). Los efectos moleculares asociados a la RI en la célula endotelial son múltiples y complejos, pero un elemento importante es el aumento del estrés oxidativo por mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) debido a la mayor oferta de AGNE y de glucosa, directamente o a través de la activación de factores de transcripción (Sonnenberg GE et al, 2004).

### **1.1.6 Otros factores de riesgo ambientales**

Además de la obesidad, la resistencia a la insulina y la inflamación existen otros factores ambientales a los que el individuo se expone a lo largo de su vida, sobretodo el sedentarismo, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la percepción de sabores y la dieta. Estos interactúan con la susceptibilidad genética particular derivando en un mayor o menor riesgo de enfermedad cardiovascular. Existen evidencias de que el ejercicio físico, la pérdida de peso y una dieta adecuada atenúan varios componentes del SM, y en consecuencia, reducen el riesgo de ECV y favorecen la longevidad independientemente del genotipo de cada individuo.

#### **1.1.6.1 Actividad física**

La inactividad física y/o bajos niveles de aptitud física se asocian con un riesgo elevado para el desarrollo de síndrome metabólico, diabetes tipo 2, hipertensión, enfermedad arterial coronaria (EAC) y accidentes cerebrovasculares, y con un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) y por cualquier causa (Pavón y Moreno, 2006). Se sabe que en individuos aparentemente sanos con nivel de AF alta la prevalencia de tabaquismo y sobrepeso es menor que los que hacen menos ejercicio (Carreras-Gonzalez, 2007; Ariza C et al, 2001); esto podría explicarse debido a que el ejercicio físico contribuiría al abandono de los hábitos dañinos (especialmente el tabaco), al mantenimiento de dietas equilibradas y al menor consumo de alcohol.

Durante el ejercicio físico se produce un mayor desplazamiento de receptores de insulina a la superficie celular, una disminución de la acumulación lipídica en el músculo esquelético y una composición lipídica de la membrana celular más favorable en términos fisiológicos, lo que aumenta la sensibilidad a la insulina. El mecanismo sería que al aumentar la capilarización y flujo a nivel muscular, se aumentaría el metabolismo oxidativo y la actividad de la enzima glucógeno sintetasa de las fibras musculares tipo I, que son altamente sensibles a la insulina (Bruce et al, 2004; He et al. 2004). La consecuencia final es que, al mejorar la



sensibilidad de la insulina a nivel periférico, se contribuiría a reducir el porcentaje de masa grasa lo que finalmente reduciría los niveles de adipocitoquinas (Duncan et al, 2003; Ryan et al, 2004). Un estudio refiere que el ejercicio regular aumenta de manera significativa los niveles séricos de adiponectina, mejorando la RI y el metabolismo lipídico.

Se ha observado que la AF regular de tipo aeróbico mejora los niveles séricos de los mediadores proinflamatorios como TNF-  $\alpha$ , IL-6 o PCR en jóvenes sanos (Balagopal et al, 2005). Sin embargo, el ejercicio intenso y extenuante de manera puntual no sólo no mejora el estatus proinflamatorio, sino que podría empeorarlo (Hirose et al, 2004; Minetto et al, 2005). Se propone que una AF aeróbica regular previene significativamente la aparición de DT2, ó la conversión de intolerancia a la glucosa en hiperglucemia clínica independientemente de la etnia y de la pérdida de peso (Yeste D, 2005; Kim Sys et al, 2002). Actualmente, con el objetivo de prevenir ECD, se recomienda realizar AF moderada al menos 30 minutos al día durante 5 o más días/sem, así como hacer AF vigorosa al menos 3 días a la semana por 20 o más minutos (Gonzalez-Gross, 2006). Un estudio japonés propone que largas caminatas cotidianas se asocia con una reducción en el riesgo de mortalidad por todas las causas (Koba Shinji et al, 2011).

#### 1.1.6.2 Tabaquismo

El consumo de tabaco sigue creciendo en importancia mundial como la principal causa prevenible de ECV. El humo del tabaco es tanto protrombótico como aterogénico, aumentando el riesgo de IAM, muerte súbita cardíaca, accidente cerebrovascular, aneurisma aórtico y enfermedad vascular periférica. Incluso a dosis muy bajas de exposición, el riesgo de IAM aumenta; sin embargo, dejar de fumar y evitar exponerse al humo reduce rápidamente este riesgo (Bullen C, 2008).

Hasta el 25% de todos los ictus son directamente atribuibles al consumo de cigarrillos. El tabaquismo incrementa el riesgo relativo (RR) de ictus isquémico aproximadamente dos veces, y tres veces para la hemorragia subaracnoidea (dependiendo de la cantidad de cigarrillos). El tabaquismo pasivo también es un factor de riesgo importante de ACV. El riesgo relativo es mayor en la mediana edad, disminuyendo con los años. El tabaquismo (activo y pasivo) es un factor de riesgo para el infarto cerebral y hemorragia subaracnoidea. Se sabe, además, que el humo de cualquier producto de tabaco supone un riesgo (Hashimoto Y, 2011).

### 1.1.6.2.1 Efecto del tabaquismo en la regulación del peso corporal

La segunda causa de morbilidad y mortalidad en Estados Unidos es el exceso de peso debido a una mala dieta y a falta de AF (Mokdad AH et al, 2004). El peso corporal está determinado por el equilibrio entre la ingesta calórica (IC) y el gasto energético diario (GE). Este, a su vez, se determina por la tasa metabólica en reposo (TMR), la AF y el efecto térmico de los alimentos. La nicotina (N) reduce el peso corporal al aumentar la TMR, mientras que disminuye el aumento esperado en el consumo de alimentos en respuesta al aumento de la tasa metabólica (TM). Al igual que muchos fármacos antiobesidad, la N es un agente simpaticomimético, por lo que aumenta el GE a través de la acción sobre el tejido periférico y por medio de la regulación del metabolismo en el cerebro; además estimula la liberación local de noradrenalina en los tejidos del cuerpo y la liberación sistémica de adrenalina de las glándulas suprarrenales. También aumenta la termogénesis en el tejido adiposo, tanto por el incremento en la lipólisis como por el posterior reciclaje de los AG en TAG (Andersson K et al, 2001; Hellerstein MK et al, 1994). Fumar aumenta el GE total ~10% (Hofstetter A et al, 1986) y aumenta más el GE durante el ejercicio y después de comer que en reposo (Perkins KA, 1992). El aumento del 10% en la TM, (que correspondería a ~200 kcal por 24h) parece pequeño; sin embargo, asumiendo que no hay cambios en la ingesta, podría producir una pérdida de 10 kg de peso en 1 año. La N tiene muchos efectos potenciales sobre la regulación del apetito y el GE en el SNC. La regulación de la conducta alimentaria y la TM en el cerebro se produce en el hipotálamo, que integra las señales periféricas de saciedad y la adiposidad, así como el centro de la motivación y las influencias emocionales. La leptina es liberada por el tejido adiposo en proporción a la cantidad del mismo y actúa a nivel central para suprimir la ingesta de alimentos y aumentar la TM (Jo YH et al, 2002). La liberación de hormonas como la norepinefrina, dopamina, serotonina y ácido aminobutírico por el SNC influye en las sustancias químicas cerebrales que suprimen el apetito e incrementan la TM, así como los que suprimen el apetito y disminuyen la TM (Valassi E et al, 2008). La N también produce RI, la cual está más relacionada a la liberación de catecolaminas (Benowitz NL, 2003). Los niveles de adiponectina son más bajos en fumadores comparados con los no-fumadores (Miyazaki T et al, 2003). Los fumadores tienen mayor porcentaje de grasa visceral y mayor ICC que los no fumadores (Chiolero A et al, 2008). El vínculo entre tabaquismo y el aumento de grasa visceral podría estar relacionado con los efectos de la N, ya que estimula la secreción de cortisol y altera el equilibrio de las hormonas sexuales masculinas y femeninas. Un ICC alto es un factor de riesgo para ECV aterosclerótica y parece estar particularmente relacionado con la frecuencia del

tabaquismo y el número de cigarrillos fumados por día/número de paquetes fumados por año (McGovern JA, Benowitz NL, 2011).

### 1.1.6.3 Consumo de alcohol

El consumo excesivo de alcohol de forma regular por años es tóxico para casi todos los tejidos del cuerpo. Por otro lado, la evidencia epidemiológica y clínica muestra que un consumo bajo-moderado de alcohol se asocia con un menor riesgo de ECV, ACV isquémico y mortalidad (Freiberg MS et al 2004). En las últimas dos décadas se ha evaluado la asociación del consumo de alcohol con el desarrollo de SM (Fujita N, 2010). La asociación del consumo de alcohol con el SM es compleja y controvertida, ya que se han reportado tanto efectos protectores como perjudiciales (Djousse L et al 2002; Yoon YS et al 2004; Freiberg MS et al 2004). Un consumo ligero-moderado tiene influencia favorable sobre los lípidos, el perímetro abdominal y la insulina basal, en comparación con los sujetos abstemios (Freiberg MS et al 2004). Se sabe que los patrones de consumo de alcohol son importantes predictores de los efectos para la salud relacionados con el alcohol (Mukamal KJ et al 2003; Tolstrup JS et al, 2004; Trevisan M et al; 2004).

El concepto de interacción gen-ambiente aplicado al SM y consumo de alcohol, es extraordinariamente complejo. Es importante observar la relación entre beber alcohol y la modulación del efecto de polimorfismos en genes relacionados a los distintos fenotipos que integran el SM; más aún, otros factores ambientales como la ingesta dietaria, la actividad física, etc., podrían estar interactuando con el alcohol en la determinación de estas interacciones.

Beber en exceso a las directrices dietéticas (más de 1 copa en mujeres y 2 copas en hombres) está asociado con un riesgo mayor de tener glucosa anormal en ayuno/DT2, hipertrigliceridemia, obesidad abdominal, HTA y síndrome metabólico (Fan AZ et al, 2008). La asociación entre mayor frecuencia de consumo de alcohol con menores riesgos de SM y bajo cHDL vs un consumo infrecuente, es consistente con la idea de que un patrón de consumo bajo y frecuente, reduce el riesgo CV moderadamente, incrementando los niveles de cHDL (O'Keefe JH et al, 2007). Sin embargo, el riesgo de SM y los otros componentes diferentes del cHDL, incrementan con ingestas de alcohol altas. Se cree que el cHDL alto en asociación con su consumo regular puede explicar parcialmente el efecto cardiometabólico protector de la ingesta moderada de alcohol (Kloner RA, 2007). La ingesta de alcohol se asocia significativamente con el cHDL alto e hipertensión arterial de manera dosis-dependiente (Criqui MH, 1996), con lo que su consumo excesivo

potencia el riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que el consumo moderado (<100 g/semana) se asocia con una mejoría en la sensibilidad a la insulina (Davies MJ et al, 2002), aumento de cHDL y disminución de triglicéridos (Mukamal KJ, 2003; Cook S et al 2003). Freiberg et al, encontraron que aquellos que consumían 1-19 y  $\geq 20$  copas de alcohol al mes, tuvieron un riesgo de padecer SM de 0.65 y 0.34, respectivamente ( $p < 0.05$ ). El consumo de alcohol estuvo significativa e inversamente asociado con la prevalencia de hipoalipoproteinemia, hipertrigliceridemia y perímetro abdominal elevado ( $p < 0,05$  para todos). Las bebidas asociadas estadísticamente a un menor riesgo de SM, fueron la cerveza y el vino (Freiberg M.S et al, 2004). Por su parte, Djousse et al, observaron que el consumo moderado alcohol (>7 copas/semana) se asocia a una menor prevalencia de SM, en hombres con una relación en forma de U (~1-2 copas/día) y una relación dosis respuesta en mujeres (>2 copas/día), independientemente del tipo de bebida (vino, cerveza, destilados) de que se trate, y encontraron que la asociación entre alcohol y SM era más fuerte en aquellos pacientes que tenían los 5 componentes (Djousse, L, 2004).

## 1.2 LA CONDUCTA ALIMENTARIA Y PERCEPCION DEL SABOR

La conducta alimentaria es una compleja interacción de factores fisiológicos, psicológicos, sociales y genéticos que influyen en el horario de las comidas, la cantidad de alimentos ingeridos, las preferencias y la selección de los alimentos. Actualmente la investigación está centrada en la genética del gusto, las preferencias alimentarias, las conductas alimentarias patológicas, el tamaño de las porciones, y la selección de comida para intentar comprender cómo y por qué comemos.

El conocimiento de los mecanismos biológicos que determinan la conducta alimentaria deberá aportar blancos efectivos de tratamiento para el síndrome metabólico. Para el estudio de la conducta alimentaria en sujetos con peso normal, obesos y con trastornos alimentarios, se desarrolló el Cuestionario de 3 factores, que mide 3 patrones de comportamiento: restricción, deshibición y el hambre. Patrones altos de restricción y deshinibición correlacionan positivamente con el IMC (Provencher E et al, 2003; Gallant AR et al, 2010). La restricción se caracteriza por evitar intencionalmente ciertos alimentos para controlar el peso. La deshinibición es la tendencia a comer en exceso cuando está rodeado de otras personas que comen en exceso. El hambre mide la sensación subjetiva de la necesidad de un individuo a comer. La heredabilidad y análisis de ligamiento de la

conducta alimentaria medida por el CTF proporciona evidencia de que estos rasgos de conducta son hereditarios (Steinle NI et al, 2002; Bouchard L et al, 2004). Aunque queda mucho por comprender acerca de los genes que regulan estos comportamientos, la influencia genética de la desinhibición se ha relacionado con neuromedina, un factor mediador saciedad, y con el un receptor del sabor amargo (TAS2R38), en una cohorte de mujeres Amish.

### 1.2.1 La percepción de los sabores

El sabor afecta a las preferencias de alimentos y la ingesta de alimentos lo que tiene influencia directa en la conducta alimentaria. Sin embargo, no todos los seres humanos perciben el sabor de la misma manera. Los sentidos químicos (sabor, olor e irritación química) son los guardianes nutricionales del cuerpo y determinan qué alimentos se deben ingerir y cuáles no. Los individuos eligen los alimentos basándose en factores fisiológicos, nutricionales, ambientales y socioculturales (Figura 1.4). Sin embargo las cualidades sensoriales son críticas para las preferencias dietéticas, y el sabor en particular puede ser la razón principal que determina el alimento elegido (Drewnowski and Rock, 1995; Glanz et al., 1998; Leterme et al., 2008).

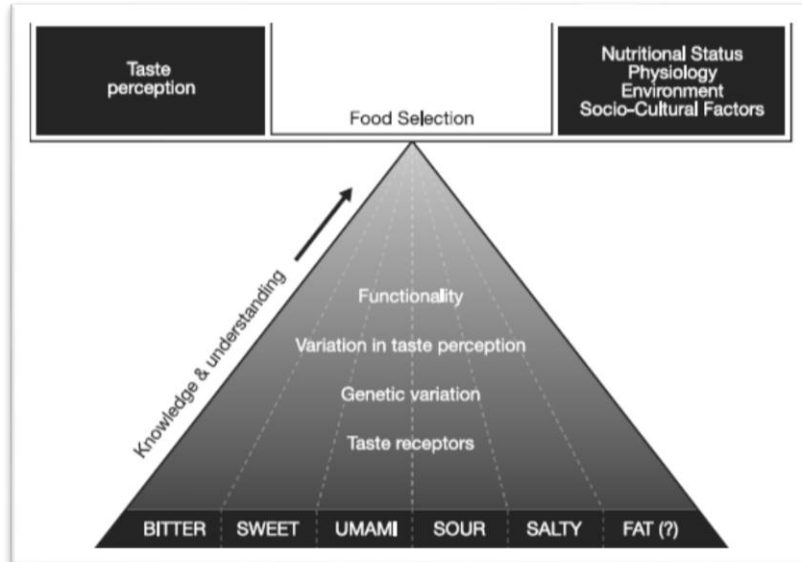


Figura 1.4 La Alimentación es el resultado del equilibrio entre la percepción del gusto y otros factores: el estado nutricional, la fisiología, el medio ambiente, y factores socioculturales. Fuente: (García-Bailo, B: 2009)

La percepción del sabor ocurre cuando las moléculas químicas del alimento llegan a las microvellosidades localizadas en el extremo apical de las células receptoras del sabor (TRCs) (Chandrashekar et al., 2006; Ishimaru et al., 2006; Lindemann, 2001). Estas se congregan en grupos de 50 a 100 para formar papilas gustativas, con forma de cebolla (Bachmanov and Beauchamp, 2007; Ishimaru et al., 2006; Lindemann, 2001). Las papilas gustativas, a su vez, se agrupan en papilas circunvaladas, foliadas o fungiformes y se localizan en la superficie epitelial de la lengua, el paladar, la faringe, la laringe y el esófago superior (Chandrashekar et al., 2006; Kataoka et al., 2008; Lindemann, 2001) (Figura 1.5).

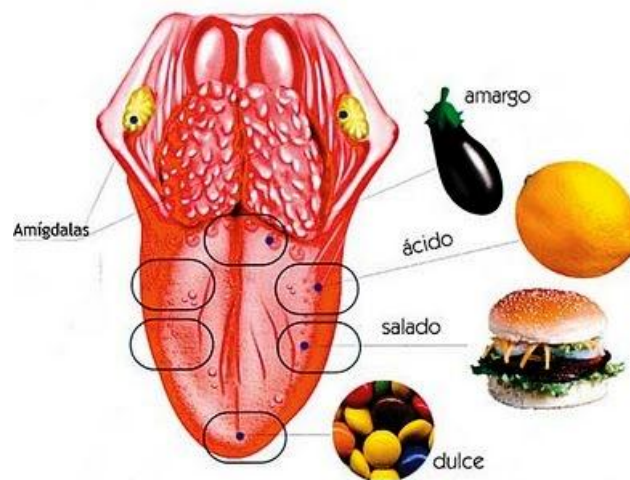


Figura 1.5 Los receptores de sabores en la lengua.

La gran variedad de sabores, definidos como la percepción general sensorial encontrada en alimentos es provocada por solo unas pocas modalidades gustativas: amargo, dulce, salado, ácido y umami (sabroso) (Bachmanov and Beauchamp, 2007; Roper, 2007). Actualmente se está estudiando a la grasa como una modalidad de sabor diferente. Las diferencias individuales en la percepción del sabor amargo, dulce y umami pueden influir en la elección de alimentos y hábitos dietéticos (El-Sohemy A, 2007). La percepción de cada modalidad parece estar mediada por un mecanismo diferente y por un receptor específico (Laugerette et al., 2005). Los polimorfismos de los genes que codifican los receptores del gusto pueden definir parte de la variabilidad observada en la percepción del gusto. Esta variabilidad podría afectar a la elección de los alimentos así como a los hábitos alimentarios, con lo cual influiría en el estado de salud y en el riesgo de enfermedad crónica (García-Bailo B et al, 2009) (Figura 1.6).



Figura 1.6 Los estudios de asociación han vinculado a la variación genética en los receptores del gusto con el riesgo de enfermedades crónicas. Fuente: Garcia-Bailo B et al 2009.

### 1.2.1.1 El sabor amargo

El sabor amargo tiene una doble función en la nutrición humana, tanto como signo de precaución como de atracción. Un sabor fuertemente amargo está altamente asociado a la presencia de toxinas y es rechazado universalmente. En cambio, un sabor amargo moderado, es atractivo y esperado en una variedad de alimentos. Hay un gran número de compuestos estructuralmente diferentes que dan el sabor amargo a los alimentos, estos incluyen fitoquímicos amargos (espinacas, endivias, berro, arúgula) metilxantinas (café, chocolate, té), sulfamidas, aminoácidos y péptidos (quesos fuertes); polifenoles como taninos, catequinas y antocianidinas (de las uvas, el té verde y las bayas), isoflavonas derivadas de la soja y glucosinolatos de los vegetales crucíferos como el brócoli, col rizada, col de bruselas, coliflor, nabo; y otros alimentos como mostaza verde, cerveza y pomelo (Drewnowski A et al, 2000; Fahey JD et al, 2001; Anliker et al., 1991; Drewnowski et al., 2001; Duffy and Bartoshuk, 2000; Kaminski et al., 2000; Keller et al., 2002; Prescott et al., 2004; Turnbull and Matisoo-Smith, 2002). Los individuos que perciben estos compuestos como más intensamente amargos podrían evitar su consumo y esto podría afectar su estado nutricional y su salud (Basson et al., 2005; Drewnowski and Rock, 1995; El-Sohemy et al., 2007; Timpson et al., 2005).

En los humanos hay grandes diferencias individuales en la percepción del amargo. La percepción de los compuestos sintéticos feniltiocarbamida (PTC) y propiltiouracil-6-n (PROP) es una habilidad heredada. Algunas pruebas muestran que alrededor del 30% de los individuos son no-catadores y el resto perciben de moderado a intensamente (Fox AL, 1932). Fisher y sus colegas notaron que los

catadores del PTC tendían a ser ectomórficos, mientras los no-catadores tendían a ser endomórficos; asimismo, sugirieron que el PTC también podría influenciar las preferencias alimentarias (Fischer R et al, 1966). La frecuencia estimada de individuos no-catadores en Caucásicos es del 30%. Sin embargo el género y la edad pueden influenciar en la expresión del fenotipo. Comparativamente, hay más hombres no-catadores y más mujeres catadoras (Goldstein G et al, 2007; Whissell-Buechy D, Wills C. 1989). Un estudio sugiere que la sensibilidad disminuye drásticamente con la edad (Drewnowski A et al, 2001) mientras que otros concuerdan en que disminuye lentamente a lo largo de la edad adulta (Glanville EV, 1964; Whissell-Buechy D. 1990).

La distribución de la sensibilidad al PTC/PROP se describió tradicionalmente como bimodal aunque la evidencia reciente sugiere que este rasgo tiene una distribución continua muy amplia (Bartoshuk et al., 1994; Kim and Drayna, 2004). Dentro de los individuos considerados catadores existe variabilidad en el grado de percepción del amargo de manera que se pueden subdividir entre catadores moderados y supercatadores. Aproximadamente el 25% de los individuos serían super-catadores. El "supertasting" suele ser más común en las mujeres que en los hombres. Se ha hipotetizado que el incremento en la sensibilidad del sabor amargo correlaciona con mayor agudeza al gusto en general; se ha observado mayor respuesta al dulce (Bartoshuk et al., 1994; De-Simone and Lyall, 2006; Duffy et al., 2004; Mennella et al., 2005), al salado (Bartoshuk et al., 1998), a la capsaicina y al etanol (Prescott and Swain-Campbell, 2000), y a sustancias viscosas como las grasas y espesantes alimentarios (Bartoshuk, 2000). Estas diferencias en la sensibilidad tendrían una influencia opuesta sobre la aceptación y la selección de los alimentos. Se cree que los catadores rechazan y evitan abiertamente alimentos con fuerte sabor amargo, mientras que los no-catadores preferirían consumir dichos alimentos. La hipótesis es que los individuos con una sensibilidad al sabor amargo alta podrían evitar vegetales ricos en antioxidantes por su sabor amargo y consumir en lugar de eso alimentos dulces y grasosos e incrementar potencialmente su riesgo de enfermedades cardiovasculares y cáncer. Sin embargo, un aumento en la sensibilidad del amargo también está asociado a una mayor agudeza del gusto (Bartoshuk et al., 1994, 1998; Chang et al., 2006; Duffy, 2004) lo que podría prevenir del exceso de alimentos en general. Mientras parece haber una asociación entre la sensibilidad al amargo y las preferencias alimentarias, la potencial interacción entre la primera y el consumo actual de alimentos es poco comprendida.



#### 1.2.1.1.1 Vegetales amargos

Los primeros trabajos sugerían que había una relación inversa entre la capacidad de percibir el PTC y el gusto por los glucosinolatos que contenían los vegetales (Fischer R et al, 1967; Glanville EV, Kaplan AR. 1965). Otro estudio no encontró asociación entre el estatus PTC/PROP con el rechazo a las verduras crucíferas en mujeres ancianas (Nieswind A et al, 1988) o en estudiantes (Mattes R, Labov J. 1989). Un estudio en mujeres jóvenes informó que las supercatadoras PROP tenían menor preferencia por las coles de bruselas, repollo y la espinaca que las no-catadoras (Drewnowski A et al, 1999). Otro estudio mostró que la mayor receptividad al PROP se asoció con menores preferencias por las crucíferas y otros vegetales verdes (Drewnowski A et al, 2000). El estudio más reciente no encontró diferencias significativas entre los grupos de prueba, ya sea en los que informaron preferencias o que ingirieron verduras amargas (Drewnowski A et al, 2007). Dinehart et al, mostraron que una mayor sensibilidad al PROP predijo menores preferencias a la amargura de las coles de bruselas, espárragos y col, y en cambio, predijo menor preferencia y frecuencia de consumo de verduras. La edad y el dulzor de las verduras fueron además predictores positivos de las preferencias por los vegetales (Drewnowski A et al, 2000). En un estudio epidemiológico se muestra que individuos AVI/AVI (no catadores) consumían más crucíferas que aquellos con uno o dos alelos de la forma sensible (PAV) (Sacerdote C et al, 2007).

#### 1.2.1.1.2 Sensibilidad a PROP y alcohol

Se piensa que la mayor sensibilidad al PROP influencia la sensación oral del alcohol y sirve como freno al consumo del mismo. Los estudios muestran que los catadores perciben más amargura en la cerveza (Intranuovo LR, Powers AS. 1998) así como más irritación del alcohol etílico (Duffy VB et al, 2004) y del vino tinto (Pickering G et al, 2004).

#### 1.2.1.2 El Sabor dulce

A diferencia del sabor amargo, las sustancias dulces se perciben como agradables, posiblemente debido a presiones evolutivas para seleccionar alimentos ricos en energía. Las sustancias con sabor dulce inducen reflejos cefálicos, y por lo tanto, los receptores del sabor dulce en la lengua y el paladar, pueden ser importantes en la iniciación de la respuesta metabólica preabsortiva al consumo de alimentos (Tordoff, 1988; Zafra et al., 2006). Estas pueden ser, desde carbohidratos simples (glucosa, fructosa, sacarosa) (Knight, 1994; Mazur, 1984; Parker, 1978), hasta aminoácidos (glicina, D-fenilalanina, D-triptófano, L-prolina y L-glutamina) (Boughter and Bachmanov, 2007) y edulcorantes no nutritivos (sacarina, acesulfame k, aspartame, sucralosa y dulcina) (Boughter y Bachmanov, 2007) y

alcoholes (sorbitol). A pesar del uso actual de edulcorantes artificiales para reducir las calorías, hay evidencia de que los edulcorantes no-calóricos podrían promover la obesidad, interfiriendo con la respuesta metabólica normal a la ingesta de alimentos (Swithers y Davidson, 2008). El número de receptores del sabor dulce aún se desconoce. En los humanos hay grandes diferencias interindividuales en el umbral de detección del sabor dulce (Blakeslee y Salmon, 1935; Henkin y Shallenberger, 1970). La variabilidad en la heredabilidad observada en estudios en gemelos, demuestra que la preferencia a alimentos dulces es un rasgo poligénico y multifactorial (Keskitalo et al., 2007). El componente genético explica el 33% de la varianza en las calificaciones de intensidad para una solución por encima del umbral dulce, y explica el 53% de la varianza en la frecuencia del consumo de alimentos dulces (Keskitalo K et al, 2007). Estos son los primeros datos que sugieren, que las preferencias por la dulzura están bajo control genético parcial, y podría contribuir a las diferencias individuales en la ingesta dietética de alimentos dulces. Varios estudios han mostrado que los supercatadores de PROP perciben con mayor intensidad soluciones azucaradas (Gent J, Bartoshuk L. 1983; Lucchina LA, 1998) y son más propensos a rechazar el dulce (Looy H, Weingarten HP. 1992). Los edulcorantes no nutritivos pueden tener resabios amargos que limitan la aceptación de alimentos y bebidas reducidas en azúcar por algunos individuos. Un estudio mostró, que los supercatadores percibían más intensamente todos los edulcorantes y mezclas en las bebidas de cola (Rankin KM et al, 2004); y otro mostró que los supercatadores percibían con mayor intensidad la amargura, la persistencia del resabio amargo y la dulzura, en refrescos cítricos que los no catadores (Zhao L, Tepper BJ. 2007).

### **1.2.1.3 El sabor umami**

La palabra umami se usa para describir el sabor carnosos, sabroso, proviene de la palabra japonesa que significa "buen sabor" o "delicioso" (Chandrashekar et al., 2006; Roper, 2007). La sustancia principal que provoca este sabor es el L-glutamato, un aminoácido distribuido ampliamente en los alimentos y también encontrado en el glutamato monosódico (GMS). También el L-aspartato provoca sabor umami (Chandrashekar et al., 2006; Zhao et al., 2003). El sabor umami del GMS y L-aspartato se incrementan considerablemente por los nucleótidos purínicos: monofosfato de inosina-5 (IMP) y monofosfato de guanosina-5 (GMP) (Kashiwayanagi, 2000; Nelson et al., 2002). El gusto umami se encuentra naturalmente en muchos vegetales como tomate, patata, hongos, zanahorias y varias algas marinas, así como pescados, mariscos y quesos (Kurihara y Kashiwayanagi, 2000). El umami se descubrió por primera vez en 1909. La aceptación como una modalidad de sabor distinto ocurrió lentamente, debido en

parte a que las sustancias umami tienen un sabor sutil, aún a altas concentraciones, y porque el sabor umami del MSG es difícil de dissociar del sabor salado de la sal que se encuentra en él (Kim et al., 2004; Lindemann et al., 2002). La variabilidad en la percepción del sabor umami en los humanos ha sido poco estudiada. Lo que se sabe es que existe una capacidad reducida para percibir el umami, la heredabilidad de este rasgo se desconoce (Kim et al., 2004). Se sabe que el heterómero T1R3/T1R1 es el responsable de la detección del sabor umami (Li et al., 2002; Nelson et al., 2002; Zhao et al., 2003). No se ha explorado aún la relación entre los polimorfismos genéticos en TAS1R1 o en TAS1R3, la percepción del sabor umami y la preferencia de los alimentos con este sabor.

#### 1.2.1.4 El sabor ácido

La percepción del sabor ácido se activa cuando las sustancias ácidas estimulan las papilas gustativas, causando la depolarización inducida por la entrada  $\text{Ca}^{2+}$  en las células receptoras del gusto (TRC) (Richter et al., 2003). Mientras que los alimentos ligeramente ácidos son apetecibles para muchos animales (Kim et al., 2004), la mayoría de los mamíferos rechaza fuertes estímulos ácidos, y se cree que la percepción del gusto ácido puede ayudar a prevenir el consumo de alimentos en mal estado, o servir como un indicador de la madurez de la fruta (DeSimone et al., 2001; Kim et al., 2004; Kinnamon and Margolskee, 1996; Lindemann, 2001). Las fuentes que estimulan el gusto ácido, son moléculas inorgánicas como el ácido clorhídrico y compuestos orgánicos, tales como ácido acético, cítrico, láctico o el ácido tartárico. Se encuentra en la mayoría de las frutas y verduras, así como productos de origen animal y productos artificiales como el vino (Roper, 2007). Se han propuesto a los receptores potenciales transitorios (TRP) de los canales iónicos como supuestos receptores del sabor ácido (Huang et al., 2006; Ishimaru et al., 2006; Lopez Jimenez et al., 2006). Estos dos canales de iones, PKD2L1 y PKD1L3, pertenecen a la subfamilia de *receptores de enfermedad poliquística renal TRPs (PKDL)* algunos de los cuales actúan como canales catiónicos no selectivos, y son permeables para el  $\text{Na}^{+}$  y el  $\text{Ca}_2$ . PKD2L1 está presente en todos los tipos celulares del sabor examinados, PKD1L3 está ausente en las papilas fungiformes y el paladar (Huang et al., 2006; Ishimaru et al., 2006). Esta observación podría sugerir que otra molécula, aún no identificada, desempeña un papel en la percepción del gusto ácido. Ambos receptores, PKD2L1 y PKD1L3, contienen SNPs de codificación, y es posible que algunos de estos polimorfismos afecten la percepción del gusto ácido; pero la posible relación entre los polimorfismos en estos genes, la percepción del sabor ácido y las elecciones alimentarias queda aún por explorar. Se ha sugerido una fuerte heredabilidad de la sensibilidad al sabor ácido (Wise et al., 2007).

### 1.2.1.5 El sabor salado

La fuente más abundante de sabor salado es el cloruro de sodio (NaCl). Un número de cationes como el  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Li}^+$  también provocan sabor salado (DeSimone y Lyall, 2006; Roper, 2007), pero éste en lugar de sal pura, parece estar asociada con un toque de amargura, acidez o astringencia (Miyamoto et al, 2000; Roper, 2007). El NaCl desempeña un papel fisiológico esencial en el mantenimiento del equilibrio electrolítico (Chandrashekar et al, 2006.), así como en la regulación de la presión arterial, el volumen sanguíneo y la homeostasis hídrica (Kim et al, 2004; Roper, 2007). El NaCl y el cloruro de potasio (KCl), ambos con sabor salado, contribuyen al  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  de la dieta, que son los iones responsables de importantes procesos fisiológicos, como la señalización nerviosa y muscular, el transporte activo a través de las membranas celulares, el mantenimiento del volumen celular, el pH y las concentraciones celulares de otros iones importantes como el calcio ( $\text{Ca}_2^+$ ) (Sweeney y Klip, 2001). Se ha propuesto al *receptor vaniloide insensible a amilorida*, TRPV1, para desempeñar la función de percibir el sabor salado en los roedores (Lyall et al., 2004). Este receptor del gusto se ha hipotetizado para responder a los diversos cationes, como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  y  $\text{Ca}_2^+$  (DeSimone y Lyall, 2006). Un SNP en el gen *Scnn1a* (*canal de sodio, nonvoltage gated tipo 1  $\alpha$* ), que codifica para la subunidad  $\alpha$  ENaC, se ha vinculado a esta diferencia en la respuesta al NaCl y amilorida (Shigemura et al., 2008). Este SNP (C1877T) resulta en la sustitución de una arginina por un triptófano (R616W) en la subunidad  $\alpha$  de la proteína. En los seres humanos, la variabilidad en las respuestas a estímulos salados se ha estudiado durante décadas, pero aún no se ha descubierto una relación genética directa con la percepción al sabor salado. Se ha observado una distribución estrecha y unimodal de la sensibilidad al NaCl y al KCl en una muestra pequeña de sujetos europeos (Blakeslee y Salmon, 1935). Sin embargo, una población africana mostró una distribución bimodal de la sensibilidad al sabor salado (Odeigah, 1994). Si bien esto puede indicar un componente hereditario, la exposición ambiental al NaCl probablemente influya de manera importante en la variabilidad observada en la percepción del sabor salado (Cristal y Bernstein, 1995; Pittman y Contreras, 2002; Stein et al, 1996; Wise et al, 2007).

### 1.2.1.6 La percepción de los sabores y la regulación del peso corporal

El papel del estatus de percepción PROP sobre el peso corporal es muy controvertido, Tepper & Nurse reportaron una ligera asociación inversa entre el estatus PROP y el IMC en hombres universitarios. También se han publicado resultados negativos en estudios en mujeres jóvenes delgadas (Kaminski LC et al,

2000) y en otro grupo mixto de adultos delgados (Yackinous CA et al, 2002). Goldstein estudió a mujeres de mediana edad con sobrepeso y mostró que las mujeres no catadoras pesaban más (IMC  $\geq 30$ ) que las supercatadoras (IMC 19-25) ( $p < 0.05$ ). De igual manera, tanto el % de grasa corporal como el pliegue tricípital, fueron mayores en mujeres no catadoras ( $p < 0.01$ ). Estos datos sugieren que el estatus PROP está inversamente asociado a la adiposidad general (no central) en este grupo de población (Goldstein GL et al, 2005). El mismo grupo estudió una cohorte de niños, y encontraron una fuerte asociación inversa entre el estatus de catador y la ingesta calórica (los no catadores consumían  $\sim 300$  kcal/día más que los supercatadores).

Los factores cognitivos como la restricción dietética y la desinhibición están considerados como los principales determinantes del peso corporal en mujeres (Tepper BJ et al, 2002), por lo que es necesario considerarlos a la hora de interpretar la relación entre el fenotipo de PROP y el peso. Tepper & Ullrich encontraron que una *ingesta restringida* enmascara la relación entre el estatus PROP y el peso corporal. Hay estudios que no muestran relación entre el IMC y el estatus PROP (Drewnowski A et al, 2007; Kaminski LC et al, 2000; Timpson NJ et al, 2005; Yackinous CA, Guinard JX, 2002), mientras que algunos han observado una relación robusta entre un IMC alto en no catadores para PROP, mientras que los supercatadores tienen un IMC menor (Goldstein GL et al, 2005; Tepper BJ et al, 2008; Tepper BJ, Ullrich NV, 2002). Se ha hipotetizado que las diferencias entre estudios podrían atribuirse a otros factores que afectan la conducta alimentaria y el IMC, tal como la restricción dietética (Ullrich NV, 2002). Estudios recientes sugieren que las personas obesas no sólo perciben el dulce como menos intenso que individuos con peso normal, sino que también prefieren más los alimentos dulces (Bartoshuk LM et al, 2006). Sin embargo, otros trabajos muestran que sujetos con IMC alto gustan menos de comer alimentos dulces, comparados con sujetos con menor IMC (Felsted J et al, 2007), o sin diferencia en la percepción del sabor dulce en grupos con diferente IMC (Grinker J. 1978; Anderson GH, 1995). Las relaciones entre la masa corporal y la percepción de la sacarosa se han descrito, siempre que los alimentos dulces contienen grasa. Por lo tanto, la obesidad se ha asociado con dietas que contienen altos niveles, tanto de azúcares como de grasas (Drewnowski A et al, 1982; Simchen U et al, 2006). La preferencia por la grasa podría tener una mayor influencia sobre la masa corporal que la percepción o preferencia por el dulce, por ej., las mujeres obesas prefieren alimentos menos dulces pero altos en grasa, comparadas con mujeres con normopeso (Drewnowski A et al, 1985).

Pocos estudios han publicado asociaciones entre el umbral al sabor y el peso (Simchen U et al, 2006; Monneuse MO et al, 2008). Es poco claro si la respuesta hedónica aumentada a los alimentos dulces con grasa, podría relacionarse a una alteración en el umbral del gusto en la obesidad, y cómo cambios en los umbrales y respuestas hedónicas, podrían relacionarse con la ingesta alimentaria; aunque hay estudios que sugieren que la pérdida del gusto puede provocar directamente pérdida de peso (Woschnagg H et al, 2002). La percepción del sabor amargo y ácido es significativamente menor en los sujetos con  $IMC \geq 28$  (Simchen U et al, 2006), pero no para el dulce y el salado. El glutamato monosódico (GMS) es conocido por aumentar la palatabilidad de los alimentos, por lo que es interesante especular sobre si el incremento en la detección o la mayor intensidad en la percepción del umami, o ambos pueda relacionarse al sobrepeso y/o obesidad.

#### 1.2.1.7 Los sabores y la enfermedad cardiovascular

Hay pocos estudios que muestren asociaciones entre el estatus PROP y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Dos de ellos no encontraron asociación entre el polimorfismo TAS2R38 y el riesgo de ECV en mujeres ancianas (Timpson NJ et al, 2005), o entre el estatus PROP y el perfil de lípidos en mujeres con cáncer de mama (Drewnowski A et al, 2007). Sin embargo, datos preliminares de un estudio en mujeres de edad avanzada mostraron que las mujeres no catadoras tenían un perfil de lípidos menos conveniente que las supercatadoras (Duffy VB et al, 2004). No se encontraron asociaciones entre el genotipo, enfermedad cardiovascular o dieta en mujeres postmenopáusicas, aunque el genotipo no catador AVI/AVI se asoció a un menor riesgo, aunque ligero, de diabetes; es posible que la asociación se enmascare por la edad de las pacientes, ya que sabemos que la agudeza del gusto disminuye con la edad (Navarro-Allende et al, 2008; Whissell-Buechy, 1990).

### 1.3 LA DIETA

La nutrición es considerada el factor ambiental más importante que interactúa con los genes para incrementar o disminuir la probabilidad de desarrollar patologías metabólicas como dislipidemia y DT2 y aumentar el riesgo cardiovascular (Afman L, 2006). En este contexto surgen 2 conceptos: nutrigenética y nutrigenómica.

La *nutrigenética* estudia el efecto de la variación genética (principalmente SNPs) sobre la interacción entre la dieta y fenotipos específicos. Esto incluye la identificación de variantes genéticas asociadas con respuestas diferenciales a

nutrientes. El objetivo es generar recomendaciones individuales en relación a los riesgos y beneficios de componentes específicos de la dieta.

La *nutrigenómica* se centra en el efecto de los nutrientes sobre el genoma, el proteoma y el metaboloma. Involucra la caracterización de productos de genes, sus funciones fisiológicas e interacciones, promoviendo un aumento en la comprensión de cómo la nutrición influye las vías metabólicas y el control homeostático (Muller M et al, 2003; Van Ommen B, Stierum R 2002). En nutrigenómica se usan 2 términos que conviene diferenciar: A) *fenotipos finales*, corresponden al propio evento cardiovascular (IAM, muerte súbita cardíaca, accidente cerebrovascular, aneurisma aórtico, etc,) y B) *fenotipos intermedios*, definen el valor de indicadores, marcadores o factores relacionados con la ECV que se manifiestan antes del propio evento cardiovascular. Los más importantes son los niveles plasmáticos de CT, cLDL, cHDL, glucosa, insulina, homocisteína, marcadores de inflamación, de estrés oxidativo, de coagulación y de disfunción endotelial; así como las medidas antropométricas: peso, talla, CC, % de masa grasa, TAS y TAD, y espesor arterial (Ordovás JM y Corella D, 2004).

La dieta desempeña una función fundamental en la expresión de los fenotipos intermedios y finales. Las interacciones gen-dieta pueden emplearse de 2 maneras: 1) interacción biológica, que existe cuando 2 o más factores influyen un fenotipo al mismo tiempo, sin implicar necesariamente, una interacción estadística (Tiret L, 2002); y 2) interacción estadística, que existe si el grado o dirección del efecto de un factor (p.ej. un SNP) difiere de acuerdo al valor de un segundo factor (p.ej. un nutriente). Es importante destacar que la primera debe considerarse al diseñar intervenciones dietéticas preventivas y terapéuticas para modificar fenotipos específicos en individuos genéticamente susceptibles.

Desde el punto de vista adaptativo, los cambios externos en la dieta favorecen la selección de individuos con variantes génicas que facilitan la supervivencia en las condiciones nutricionales existentes en un momento dado. La evolución de los seres vivos ha sido marcada por la selección natural a través del éxito reproductor y la mutación. Los alelos que se retienen en el acervo génico son los que favorecen la supervivencia, el desarrollo y la maduración del individuo hasta la edad reproductiva. Así, los humanos desarrollaron una dotación genética que se ha traducido en una gran eficiencia en la acumulación de grasa durante los períodos de bonanza alimentaria. Ello favoreció la supervivencia en las condiciones que marcaron la evolución de nuestra especie: escasez crónica de alimentos y un gran esfuerzo físico para conseguirlos. Con el desarrollo de la agricultura los patrones alimentarios cambiaron, lo que dio lugar a una mayor diversidad alélica con

distinta velocidad de cambio según las condiciones de cada región. En 1962 James Neel acuñó el término “*genotipo ahorrador*” a la característica que hacía que algunos grupos étnicos (p. ej. nativos de Polinesia y amerindios) presentaran una prevalencia anormalmente alta de obesidad y diabetes en la época actual. Estas poblaciones tradicionalmente dedicadas a la pesca y caza, y con una alta mortalidad perinatal e infantil, seleccionaron a aquellos individuos capaces de ahorrar energía y de sobrevivir con un aporte mínimo de nutrientes, pero que en condiciones de abundancia de comida y disminución en la AF los genotipos ahorradores se tornan nocivos provocando obesidad, DT2 y ECV (Corella D, Ordovás J, 2007). En 1992 C. N. Hales y D. J. Barker proponen la expresión “*fenotipo ahorrador*” basados en la hipótesis de que la desnutrición fetal y en edades tempranas (el crecimiento fetal supone el 30% del crecimiento total de los humanos y es un periodo crítico para el desarrollo del cerebro, músculos y huesos) resulta determinante para la probabilidad de sufrir durante la vida ECD como obesidad, ECV, DT2, HTA, osteoporosis o dislipemia. Esta propensión se puede revertir mediante una nutrición fetal adecuada, gracias a la influencia que tienen los nutrientes en la información del ADN y la expresión de las proteínas en el recién nacido. Ambas hipótesis ilustran que una misma dieta no tiene el mismo efecto sobre el fenotipo cardiovascular de personas distintas.

### 1.3.1 Dieta mediterránea y síndrome metabólico

La hipótesis dieta-lípidos-corazón planteada por A. Keys y Grande en los años cincuenta (Titan et al, 2001) sugiere que el consumo de un patrón de dieta mediterránea (DM) confiere efectos cardioprotectores en la reducción de la prevalencia de obesidad abdominal y SM en diferentes poblaciones (Feldeisen SE et al, 2007; Esposito K et al, 2010; Rallidis LS et al, 2009; Romaguera D et al, 2009). Actualmente, se admite que la relación entre dieta y ECV es más compleja, que se extiende a todos los componentes alimenticios, y que depende en alto grado de la susceptibilidad genética individual.

Las características principales de la DM son: consumo elevado de frutas, verduras, legumbres, cereales y frutos secos, uso del aceite de oliva como fuente de grasa principal, consumo alto-moderado de pescados y mariscos, moderado consumo de huevo, aves de corral y lácteos, bajo aporte de carnes rojas y un moderado consumo de alcohol (principalmente vino durante las comidas) (Buckland G et al, 2008). La DM es moderadamente baja en hidratos de carbono (45%), moderadamente alta en grasa (35-40%) y contiene menos del 10% de grasa saturada (es rica en aceite de oliva, pescado y granos enteros). Múltiples estudios



han demostrado que los niños y jóvenes han disminuido su apego a los patrones de DM (Van Diepen S et al, 2010; Bondia-Pons I et al, 2010; Sánchez-Benito JL et al, 2010; Kontogianni MD et al, 2008; Rodrigues SS et al, 2008). La adherencia a la DM está inversamente asociada con factores de riesgo individuales pero sobretodo con la suma de ellos (obesidad, cHDL bajo, cLDL alto, HTA) (Sánchez Tahina et al, 2008), así como a la incidencia de ECV en adultos sanos (Sofi F, 2009; Martínez-González MA et al, 2010; Buckland G et al, 2009). Por el contrario, una alta adherencia a la DM se asocia con un riesgo significativamente menor de tener SM en una población con alto riesgo cardiovascular (Babió N et al, 2009).

Recientemente se ha publicado una nueva pirámide con el patrón de DM que aporta elementos clave para la selección de alimentos, tanto cualitativa como cuantitativamente, indicando las porciones relativas y la frecuencia de consumo de los principales grupos de alimentos (Bach-Faig A et al, 2011). Asimismo destaca la realización de actividad física, descanso adecuado y sana convivencia (Figura 1.7).

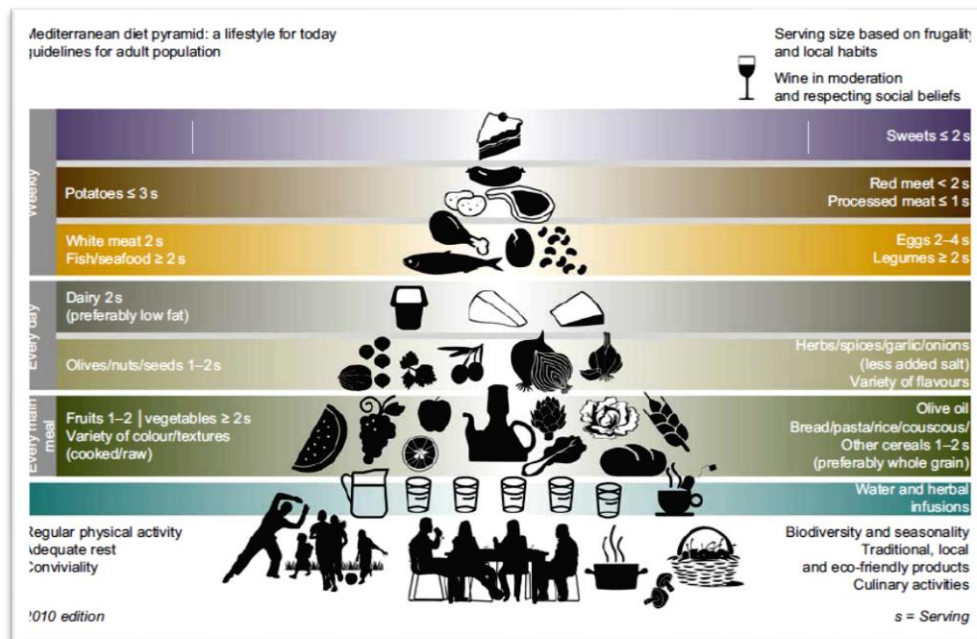


Figura 1.7 Pirámide de Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual. Fuente: Bach-Faig A et al, 2011.

Los individuos que se adhieren a los principios de una dieta tradicional mediterránea tienen una mayor calidad de vida y una esperanza de vida mayor, reduce la probabilidad de morir de enfermedad cardiovascular, cáncer, o cualquier

otra causa (Sofi F et al, 2008). Este efecto se ha relacionado con el aceite de oliva (ácido oléico), las legumbres, vegetales, la fruta y el vino tinto, ya que contienen varios componentes con potentes efectos antioxidantes (flavonoides, flavononas, proantocianidinas, antocianidinas, isoflavonas) así como fibra y moléculas polifenólicas (Pérez-López FR et al, 2009). Entre los factores dietéticos más estudiados están la grasa total, ácidos grasos específicos, alcohol, hidratos de carbono y aporte energético total (Ordovas JM, 2002; Dwyer JH, 2004; Corella D, 2001). Tanto los micronutrientes como los macronutrientes (carbohidratos, colesterol, ácidos grasos) pueden actuar como factores de transcripción mediando interacciones gen-nutriente. Los factores de transcripción son el mecanismo más importante por medio del cual los nutrientes influyen la expresión génica.

El consumo de pescado parece proteger contra muerte por enfermedad coronaria. En 2001, como parte del estudio EPIC (país Vasco), se reportó que la ingesta habitual de pescado se refleja en el contenido de ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5, omega-3), y ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6, omega-3) en suero y en las fracciones de ésteres de colesterol y fosfolípidos; las concentraciones de ácidos grasos omega 3 (AGO3) son biomarcadores útiles de la ingesta de pescado, principalmente de pescado blanco (Amiano et al, 2001). Una dieta rica en merluza mejora la sensibilidad a la insulina en sujetos insulino-resistentes, por lo que podría contribuir a la prevención de DT2 (Ouellet V et al, 2007). Asimismo, un estudio finlandés demostró que el consumo de pescado blanco al menos 4 veces/sem reduce los niveles de TA en pacientes con ECV (Erkkilä AT et al, 2008). De Mello y col., demostraron que una dieta rica en pescado magro podría beneficiar la función endotelial mediado por los cambios en la composición de ácidos grasos séricos (De Mello VD et al, 2009).

## **1.4 DETERMINANTES GENÉTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO**

El SM tiene un carácter poligénico que plantea un reto complejo para la descripción de los genes implicados. Este componente genético está modulado por factores ambientales, fundamentalmente por el estilo de vida (tipo de dieta, sedentarismo, consumo de alcohol y tabaquismo). El efecto de la interacción entre los factores genéticos y ambientales es mayor que considerando ambos por separado (Sjögren V et al 2008). La mayoría de los SNPs asociados a SM se localizan en genes involucrados en el metabolismo lipídico (Povel et al, 2011). La variabilidad genética ha sido identificada en humanos para todos los genes conocidos relacionados con los lípidos.

### 1.4.1 Interacciones gen-ambiente en el síndrome metabólico

Gracias a la genética los individuos responden de manera diferente al mismo estímulo ambiental. Esta variabilidad genética se ha descrito para todos los genes candidatos identificados relacionados con los lípidos sanguíneos. La homeostasis del metabolismo lipídico resulta de las *interacciones entre genes y factores ambientales*. La interacción gen-ambiente se refiere a los diferentes efectos fenotípicos de ambientes diversos sobre individuos con el mismo genotipo o bien, a los efectos discrepantes del mismo ambiente sobre individuos con diferente genotipo (Hunter DJ, 2005) (Figura 1.8).

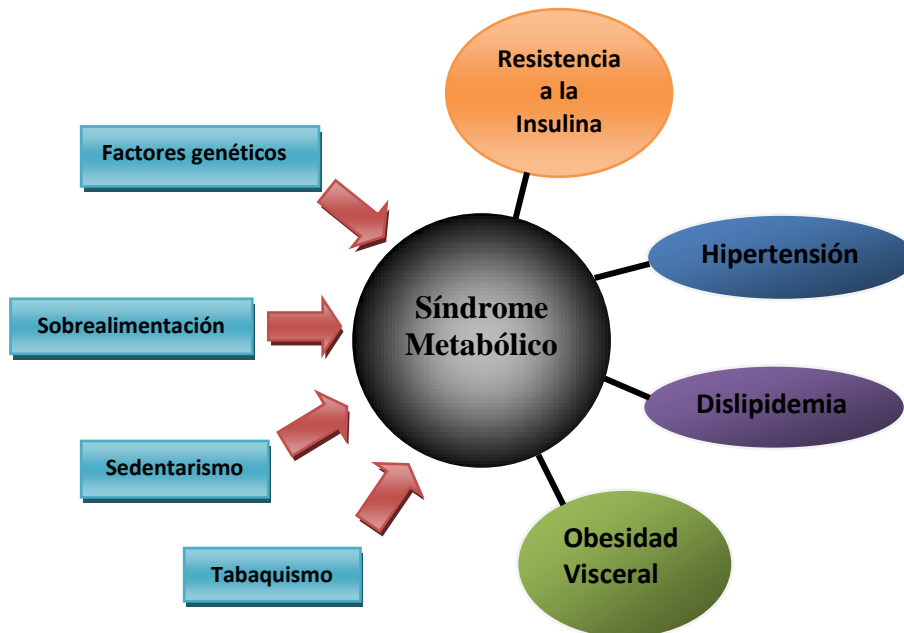


Figura 1.8 Variantes genéticas comunes y factores ambientales en el desarrollo de SM.  
Fuente: Perez-Martinez P et al, 2011.

Algunos de los genes conocidos más importantes involucrados en los diferentes componentes del síndrome metabólico que se estudiarán en este trabajo son: el polimorfismo rs1861868 del *gen asociado a la masa grasa y obesidad* (FTO), por su asociación con obesidad y el IMC, los polimorfismos Q192R y M55L (rs662 y rs854560), del gen de la *paraoxonasa 1* (PON1), asociados con estrés oxidativo e inflamación, el rs7903146 del gen *Factor de transcripción 7, tipo 2* (TCF7L2), por su asociación con DT2, HTA e inflamación, el polimorfismo P49A (rs713598) del gen

del *Receptor del sabor amargo, tipo 2* (TAS2R38), por su asociación con las preferencias alimentarias, percepción de sabores y obesidad, y el polimorfismo Ile191Val (rs35874116) del gen del *Receptor del sabor dulce 1* (TAS1R2) asociado a la percepción del sabor dulce y al IMC.

#### 1.4.1.1 Gen FTO

El gen FTO (asociado a obesidad y masa grasa) está compuesto de 9 exones y se localiza en el cromosoma 16. Varios SNPs se ubican en el primer intrón del gen, una región donde la secuencia está fuertemente conservada entre las especies. El gen FTO codifica una dimetilasa de ácido nucléico dependiente de oxoglutarato-2, una proteína involucrada en la vía de la reparación del ADN (Yan XS et al, 2011; Gerken T et al, 2007). Se han asociado al genotipo FTO las diferencias en la conducta alimentaria, saciedad e ingesta dietéticas. La variante común del gen asociado a la masa grasa y obesidad (FTO) está fuertemente asociada con un >IMC y obesidad en varias poblaciones en todo el mundo ((Scuteri A et al, 2009; Loos RJ, Bouchard C; 2008). En población europea se han descrito varios SNPs como predictivos para obesidad y DT2 (a través del efecto sobre el IMC) (Cauchi S et al, 2009); el 16% de la muestra portaba dos copias del alelo de riesgo y tuvo 1.0 kg/m<sup>2</sup> (pesaban 2.3kg más) que los homocigotos para los alelos protectores (Frayling TM et al, 2007), con un riesgo atribuible de 22% (Dina C et al, 2007). Un estudio en población española encontró que el haplotipo rs1861868 G/rs9939609 A del gen FTO, se asoció significativamente con obesidad severa, con una OR=3.03 (intervalo de confianza 95%, 1,74-5,27). El genotipado de rs1861868 permitió identificar el primer haplotipo de riesgo en el gen FTO, que se encuentra en el bloque adyacente que contiene el haplotipo rs9939609 (Rodríguez-López R et al, 2010).

El mecanismo de acción de la variante de FTO en el aumento de peso, el riesgo de desórdenes metabólicos y ECV es incierto. El SNP rs8050136 es probable que no sea una variante causal; el SNP en el primer intrón del gen FTO se encuentra en *desequilibrio de ligamiento*<sup>1</sup> (LD) con esta variante, y se ha encontrado asociado con obesidad (Freathy RM et al, 2008). La expresión de FTO es particularmente alta en el hipotálamo, por lo que el gen puede estar involucrado en el balance energético (Tung YC et al, 2010). En los individuos portadores del alelo A se ha descrito en los núcleos cerebrales, donde se expresa la proteína que codifica *FTO*, una mayor resistencia a la insulina así como preferencia por ingestas

---

<sup>1</sup> Desequilibrio de ligamiento es la asociación no aleatoria de alelos en diferentes loci. Poseen una frecuencia de recombinación menor del 50%.

hipercalóricas (Rodríguez-López, R; 2010). Muy recientemente se han descrito asociaciones significativas entre obesidad y 5 SNPs de *FTO* (rs1421085, rs17817449, rs8050136, rs9939609 y rs9930506) (Ewens KG et al, 2011). Otros estudios han propuesto que los alelos de riesgo relacionados con el gen *FTO* predisponen a DT2, HTA y ECV en poblaciones de alto riesgo (Freathy RM et al, 2008; Doney ASF et al 2009; Lappalainen T et al, 2010).

Actualmente, los estudios se enfocan en la búsqueda de interacciones entre el gen *FTO* y el estilo de vida, especialmente la variante rs9939609. En relación con la dieta, Sonestedt et al., encontraron una interacción significativa entre la ingesta de grasa y el genotipo *FTO*, y entre la ingesta de carbohidratos y el genotipo *FTO* sobre el IMC (Sonestedt et al, 2009). Razquin confirmó la asociación entre peso corporal y la variante rs9939609 *FTO*; sin embargo, no encontraron interacción con la intervención dietética (dieta mediterránea) (Razquin C et al, 2010). Se ha sugerido que los efectos de *FTO* pueden ser atenuados por altos niveles de actividad física (Andreasen CH et al, 2008; Rampersaud E et al, 2008). 26 SNPs de *FTO* se asocian con el IMC en población Amish ( $p=0.04$  a  $<.001$ ), incluyendo el rs1861868 ( $P<.001$ ), en desequilibrio de ligamiento moderado ( $D'=0,82$ ;  $r^2=0,36$ ). Cada alelo A de rs1861868 se asoció con un aumento de 0,75 en el IMC ( $p=0.001$ ), que corresponde a una media de aumento de peso de 2.0 (0.7) kg por alelo. Los individuos con el alelo A tenían un riesgo mayor de ser obesos ( $OR=1.26$ ,  $p=0.006$ ) y de tener sobrepeso ( $OR=1.15$ ,  $p=0.05$ ). Así mismo se asoció con una mayor circunferencia de cintura ( $p=0.003$ ) y peso ( $p=0.002$ ). El análisis estratificado de rs1861868 mostró que su asociación con el IMC, se limita exclusivamente a los sujetos con baja actividad física, ajustada por edad y género ( $p<.001$ ), en cambio, el alelo A no tuvo ningún efecto en las personas que tenían puntuaciones por arriba de la media de actividad física ( $p=0.29$ ), logrando la significación estadística de la interacción genotipo y actividad física ( $p=0.01$ ) (Rampersaud E et al, 2008).

#### 1.4.1.2 Gen TCF7L2

El factor de transcripción 7-tipo 2, pertenece a la familia de factores de transcripción Wnt, una familia de ligandos con múltiples funciones: diferenciación de preadipocitos, estatus inflamatorio, funciones en la célula B pancreática y secreción de cortisol y aldosterona por las glándulas adrenales (Ross SE, et al 2000). Desde 2006, estudios GWAS<sup>2</sup> han identificado variaciones en el gen *TCF7L2*, un subgrupo de factores de transcripción específicos de células T, como los principales predictores genéticos para del desarrollo de DT2 (Florez JC et al, 2006;

---

<sup>2</sup> GWAS estudios amplios del genoma

Florez JC, 2008). Se han reportado extensamente los efectos fenotípicos del rs7903146 y rs12255372 de TCF7L2, por lo que la probabilidad de que estos SNPs sean funcionales es alta. En el estudio LIPGENE (estudio multicéntrico que incluyó población de 8 ciudades europeas), Delgado-Lista et al., observaron que variaciones en el locus del gen TCF7L2 se asociaron significativamente a fenotipos como: concentraciones plasmáticas de lípidos, metabolismo de HC, tensión arterial y marcadores de inflamación/coagulación. Los portadores del alelo menor de rs7903146 (alelo T) tuvieron más riesgo de DT2 (la RI valorada por HOMA-IR moduló la influencia del SNP sobre la secreción de insulina). Los AGS plasmáticos modularon los efectos de rs11196224 sobre IL-6 y niveles de tPA (anticoagulante), PAI-1 (procoagulante) concentrations y RI; el rs17685538 sobre la TA y el rs290481 sobre marcadores de secreción de insulina. Mayores concentraciones de AGS se asociaron a mayores niveles de insulina y HOMA-IR en homocigotos para el alelo mayor de rs11196224, lo que sugiere un aumento en la RI (Delgado-Lista J et al, 2011). En la misma línea, Phillips et al., demostraron que una ingesta elevada de AGS ( $\geq 15.5\%$  energía) aumenta el riesgo de SM (OR 2.35) y se asocia a disminución en la sensibilidad a la insulina en los portadores del alelo T del rs7903146, comparado con los homocigotos CC, y particularmente, con los portadores del alelo T, con la menor ingesta de AGS. En contraste, no encontraron efecto del genotipo sobre el riesgo de SM o sensibilidad a la insulina entre aquellos con un consumo bajo de AGS (Phillips CM et al, 2011). De estos estudios se puede sugerir que, existe un efecto benéfico en la disminución de la ingesta de AGS en sujetos homocigotos para el alelo mayor de rs11196224 y rs290481, y en los portadores del alelo menor de rs7903146 (Pérez-Martínez et al, 2011). Así mismo, se puede concluir que las variaciones del gen TCF7L2 influyen en el riesgo de SM, y que este riesgo está modulado por la ingesta de AGS. Estudios recientes sugieren una interacción entre algunas variantes del gen TCF7L2 y la ingesta habitual de carbohidratos, en la determinación de los fenotipos de DT2 y glucosa alterada en ayuno. Cornelis et al encontraron, en el estudio de las enfermeras, que el riesgo de DT2 asociado al gen TCF7L2 (rs12255372) era modificado por la cantidad y calidad de los carbohidratos ingeridos, con un riesgo mayor para los sujetos con genotipo TT que consumían una dieta con carga glicémica alta. Y concluyen que el mayor riesgo de diabetes es atribuible a que la variante TCF7L2 se magnifica bajo condiciones de demandas altas de insulina (Cornelis, MC et al, 2009). Por su parte el estudio EPIC-Postdam, encontró una interacción significativa entre el alelo C-T (rs7903146) del gen TCF7L2 y la ingesta habitual de granos integrales en el riesgo de diabetes; donde los portadores de la variante alélica no presentaron el efecto protector de la ingesta de granos integrales en el riesgo de diabetes, que en este caso se observó en los homocigotos CC (Fisher E et al, 2009).

### 1.4.1.3 Genes PON1

La familia de genes paraoxonasa (PON) está compuesta por 3 miembros (PON1, PON2, PON3) que comparten una considerable homología estructural. Se localiza en el cromosoma 7 en humanos. Actualmente la familia PON está implicada en una amplia variedad de patologías como ECV, DT2 (Hofer SE et al, 2006), síndrome metabólico, obesidad, esteatohepatitis no alcohólica y varios desórdenes mentales (Camps J et al, 2009; Précourt LP et al, 2010). PON1 es una esterasa/lactonasa calcio-dependiente asociada a HDL, domina la actividad en el plasma humano; es secretada por las células hepáticas y se encuentra en la circulación unida a HDL (La Du BN, 1996). Algunas de las funciones de PON1 son: prevenir la oxidación de lipoproteínas por ROS, formadas durante el estrés oxidativo; hidrolizar productos aterogénicos de la modificación oxidativa de lípidos, como peróxidos de fosfolípidos e hidroperóxidos de ésteres de colesterol (Watson AD et al, 1995); actividad lipolactonasa e hidrólisis de tiolactona homocisteína (HCTL). Por todo esto tiene un papel protector en aterosclerosis (Aviram M et al, 2004). Una baja actividad de paraoxonasa se asocia al riesgo de enfermedad coronaria (Ng DS et al, 2008), edad avanzada, tabaquismo, diabetes y lupus eritematoso sistémico (LES). Las variantes de PON1 rs662 (Gln192Arg) y rs854560 (Leu55Met), afectan significativamente su actividad en suero (Brophy V et al, 2001; Rainwater DL et al, 2009).

En pacientes con SM se han encontrado niveles de actividad menores de PON1 y concentraciones de lípidos peroxidados mayores comparados con sujetos sanos ( $p=0.033$  y  $<0.001$ , respectivamente). Este estudio concluye que, una mayor gravedad en el SM, se asocia con un empeoramiento progresivo del balance antioxidante/oxidante, lo cual es consistente con un aumento en el estrés oxidativo y la menor capacidad enzimática de PON1 (Sentí M et al, 2007).

Martinelli estudió el efecto de las variantes Leu55Met y Gln192Arg del gen PON1 en la modulación del riesgo CV, y encontró una interacción significativa entre el SM y ambos polimorfismos, sobre el riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC) ( $P<0.05$ ). Ambos alelos (asociados con una menor protección contra la peroxidación lipídica), mostraron asociación con EAC solo en sujetos con SM (OR=9.38 IC95%=3.02-29.13) comparados con sujetos sin SM y genotipo 55Met/Met-192Gln/Gln. No se encontró mayor riesgo para sujetos con SM y genotipo 55Met/Met-192Gln/Gln (Martinelli N et al 2005). El mecanismo previsto postula la interacción de PON1 con las lipoproteínas y la señalización de la insulina, que resulta en alteraciones en la homeostasis lipídica. Recientemente, se detectó a PON1 en el espacio intersticial de los adipocitos. En un estudio

transversal de la Isla de Creta, se evaluó el impacto de los polimorfismos Q192R y L55M del gen PON1 sobre su actividad, lípidos plasmáticos/lipoproteínas, parámetros de SM y la composición de AG del tejido adiposo. Se observó una asociación significativa entre los polimorfismos con la tensión arterial, la glicemia en ayuno, niveles séricos de TAG, ApoB, hierro y homocisteína. A partir de estos hallazgos, se ha sugerido una nueva función para PON1 en la composición de AG en el tejido adiposo, a través de la asociación positiva del alelo R con AGS, y el alelo Q con el depósito de ácidos grasos omega-3 (20:5) (Zafiroopoulos A et al, 2010).

Las variantes genéticas de PON1 y los factores ambientales y de estilo de vida pueden influenciar la concentración sanguínea y la actividad biológica de PON1. Entre los factores más reconocidos destacan la actividad física (Aneta Otocka-Kmiecik et al, 2009) y la dieta (Rantala et al, 2002; Tomas et al, 2001) (Tabla 1.2). Los resultados de los estudios son, a menudo, contradictorios y podrían depender del tiempo, la intensidad y la frecuencia de la actividad física.

Gen/SNP	Población estudiada	Factores Dietéticos	Conclusiones	Referencia
Para-oxonasa 1 PON1-192	654 hombres, (25 y 74 años) seleccionados al azar del estudio REGICOR	Cuestionario de recordatorio de 72-horas	El efecto beneficioso de aumentar la ingesta de ácido oleico sobre el HDL y la actividad de PON1 a nivel poblacional, se observa especialmente en los sujetos portadores del alelo R del polimorfismo 192 PON1.	Rantala et al, 2002
Para-oxonasa 1 PON1 G192Arg	37 mujeres sanas no fumadoras	Intervención dietética controlada, cruzado, 2 períodos de 5 sem. Las dos dietas fueron o altas o bajas en verduras y por lo tanto, en antioxidantes naturales.	La reducción de la actividad PON1 con una dieta rica en vegetales fue mayor entre las mujeres con el alelo (192Arg) PON1 y genotipo (55Leu/Leu) PON1.	Tomas et al, 2001

Tanto el estrés oxidativo como la inflamación parecen ser deletéreos para PON1 y los antioxidantes nutricionales parecen prevenir la pérdida de su actividad. PON1 está *sobre-regulado* por un estilo de vida saludable, que incluye el consumo de antioxidantes (Rantala M et al, 2002), el consumo de “grasas buenas” o el ejercicio físico. PON2 podría estar regulado por polifenoles nutricionales y activadores de PPAR (Precourt LP et al, 2011). Los portadores PON1-192R y PON1-L55 hidrolizan



más rápido las paraoxonas que los no portadores. La capacidad de las HDL de proteger a LDL contra la peroxidación *in vitro*, es significativamente menor en las partículas que contienen PON1-192R que en aquellas con PON1-Q192. En un ensayo clínico en población española con carne enriquecida con nueces, se comprobó que las concentraciones de cLDL, CT y cHDL y la actividad arilesterasa, dependen de la interacción entre el polimorfismo L55M y Q192R del gen PON1. Sin embargo, el polimorfismo Q192R está más estrechamente relacionado con el estado antioxidante. Ambos polimorfismos modulan el efecto del consumo de carne enriquecida con nueces sobre los biomarcadores cardiovasculares (Nus M et al, 2007).

#### 1.4.1.4 FAMILIA DE GENES TAS (Receptores del sabor)

##### 1.4.1.4.1 Genes TAS2R

Los humanos poseen 25 genes funcionales de receptores amargos, localizados en clusters en los cromosomas 5p, 7q y 12p. Estos genes comprenden la familia de genes TAS2R del sabor amargo (TAS hace referencia al gen del receptor del sabor y 2 al gen del sabor amargo) (Chandrashekar J et al, 2000). El gen TAS2R38, que controla la sensibilidad al sabor PTC, se encuentra en el cromosoma 7q. En este locus hay 3 SNPs con sustituciones de aminoácidos en las posiciones A49P, A262V y V296I, originando dos haplotipos principales presentes en más del 90% de la población caucásica: el haplotipo PAV (la variante catadora) y el haplotipo AVI (la variante no-catadora). Los individuos sensibles al PROP poseen 1 ó 2 alelos dominantes (PAV/PAV ó PAV/AVI) mientras los individuos no sensibles son recesivos para esta característica (AVI/AVI). Los homocigotos PAV tienen mayor sensibilidad al PTC/PROP mientras los homocigotos AVI son los menos sensibles. Los heterocigotos (PAV/AVI) muestran sensibilidad intermedia (Bufe et al., 2005; El-Sohemy et al., 2007; Kim and Drayna, 2004). La heredabilidad de esta característica es alta (0,60) (Hansen JL et al, 2006). El gen TAS2R38 es el responsable de la mayor parte de la variación fenotípica de la sensibilidad al sabor amargo de PTC, así como de una proporción significativa de sensibilidad al PROP (Kim UK et al, 2003; Tepper BJ et al, 2008). Los supercatadores perciben el PROP como intensamente amargo, y generalmente rechazan el sabor. Se ha sugerido que la grasa dietética se percibe no sólo por la textura, sino también por el sabor. Sin embargo, los receptores para la respuesta quimiosensorial a la grasa no han sido identificados. Los no catadores a PROP/PTC tienden a discriminar poco la grasa en los alimentos, aunque prefieren las versiones más ricas en grasa de estos alimentos (Keller KL, 2012). Los T2R se localizan en la superficie de las células del

gusto dentro de las papilas circunvaladas y foliadas, y en menor grado de las fungiformes, así como el paladar y la epiglotis (Adler et al., 2000; Bachmanov and Beauchamp, 2007; Chandrashekar et al., 2000; Matsunami et al., 2000). No se encontraron asociaciones del polimorfismo en el locus TAS2R38 con el IMC ni en hombres ni en mujeres (Tepper BJ et al, 2008). Estos datos sugieren que el fenotipo PROP predice mejor la variación en el peso que el genotipo TAS2R38, al mismo tiempo que tiene una influencia más notoria sobre el peso corporal en mujeres que en hombres. Estos datos coinciden con Timpson et al, quienes no encontraron asociación entre el polimorfismo TAS2R38 y el IMC en una amplia población de mujeres ancianas británicas (Timpson NJ et al, 2005). Duffy et al, encontraron que sujetos TAS2R38 NC consumían más alcohol que aquellos TAS2R38 catadores (Duffy et al, 2004). El polimorfismo TAS2R16 se ha asociado con la dependencia al alcohol (Hinrichs et al., 2006; Wang et al., 2007). El TAS2R50 se ha asociado a mayor riesgo de infarto al miocardio (Shiffman et al, 2005, 2008).

#### 1.4.1.4.2 Genes TAS1R

El receptor del sabor dulce es un heterodímero de 2 subunidades protéicas T1R2 (receptor del gusto, tipo 1, miembro 2) y T1R3 (receptor del gusto, tipo 1, miembro 3) y son codificados por los genes de la familia de receptores 1 del gusto, localizados en el cromosoma 1 (TAS1R1, TAS1R2 y TAS1R3) (Liao and Schultz, 2003). El tercer miembro de la familia T1R3 es el responsable del fenotipo de la sacarina (Bachmanov et al., 2001; Kitagawa et al., 2001; Max et al., 2001; Montmayeur et al., 2001; Nelson et al., 2001; Sainz et al., 2001). Se han descrito varios polimorfismos en diferentes poblaciones, concretamente 17 SNPs en TAS1R1, 18 en TAS1R2 y 12 en TAS1R3, un total de 47 variantes nucleotídicas y 30 variaciones de aminoácidos (Kim UK, et al, 2006). Los haplotipos de los genes TAS1R son importantes porque determinan los receptores específicos de las proteínas codificadas por los distintos alelos de esos genes. Análisis de todos los genotipos revelaron 12 haplotipos en TAS1R1, 26 en TAS1R2 y 13 en TAS1R3. Se sabe que de los 3, el de mayor variación es TAS1R2 (Kim et al., 2006).

T1R2 es el componente específico de la percepción del sabor dulce (Nelson et al., 2001), mientras el sabor umami está mediado por el dímero T1R1 + T1R3 (Zhao GQ et al, 2003). Aunque algunos individuos reportan poca o nula sensibilidad al umami, ni éste ni el sabor dulce muestran la distribución bimodal de sensibilidad al sabor típico del PTC y el PROP (Lugaz O et al, 2002). Ni la subunidad umami-específica TAS1R1 ni TAS1R3 muestran variación genética significativa. No obstante, se observa un nivel inusualmente alto de diversidad genética en TAS1R2

(8 sustituciones de nucleótidos no-sinónimas), que codifica para un receptor de dominio dulce-específico, lo que hace suponer que formas múltiples de TAS1R2 podrían haber evolucionado para percibir el gran número de sustancias dulces estructuralmente divergentes (Kim UK, et al, 2006). Es muy probable que la variación en la familia de genes TAS1R haya estado bajo selección natural positiva y que las variantes genéticas sean funcionalmente significativas en la percepción del sabor. La distribución tisular tan diversa de los receptores del sabor dulce colocan a TAS1R2 como gen candidato de afectar la ingesta de alimentos más allá de la detección del sabor en la lengua y el paladar (Nelson G et al, 2001; Liao J et al, 2003), estos tejidos incluyen el tracto gastrointestinal (Mace OJ et al, 2007; Young RL et al, 2009), el páncreas (Nakagawa Y et al, 2009) y el hipotálamo (Ren X et al, 2009), conocidos por su papel en la regulación metabólica y la homeostasis energética (Zheng H et al, 2008).

Recientemente Eny y col, publicaron datos que asocian el polimorfismo Ile191Val (rs35874116) del gen TAS1R2, con diferencias en el consumo habitual de azúcares en 2 poblaciones de pacientes con sobrepeso y obesidad. Aquellos pacientes con sobrepeso portadores del alelo Val consumieron menos azúcares (menor ingesta de fruta) comparados con individuos homocigotos para el alelo Ile. Esta variante muestra cómo la variación genética puede jugar un papel en el éxito o fracaso de cambios en el comportamiento alimentario en respuesta a consejos y podría contribuir a diferencias interindividuales en adoptar opciones más saludables de estilo de vida (Eny KM et al, 2010). Esto implica que un cambio en la percepción del gusto, que podría alterar la atención a un sabor en particular podría afectar la conducta alimentaria en grupos con diferente IMC. Se sabe muy poco sobre las relaciones entre los sabores umami, salado y ácido y la conducta alimentaria. En este marco, sabemos que tanto los factores genéticos como ambientales contribuyen al estado nutricional y de salud en general. Por lo que es importante comprender los comportamientos sobre el consumo de alimentos desde la perspectiva de la percepción del gusto porque se encuentra en la interfase entre los alimentos a los que un individuo está expuesto y la predisposición biológica a preferir ciertos alimentos en el propio entorno.



## 2.1 HIPÓTESIS

El síndrome metabólico, confiere un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2 y mortalidad por todas las causas. Las diferencias en la prevalencia alrededor del mundo, no se pueden explicar sólo por la genética, sino también por fuertes influencias ambientales del estilo de vida (actividad física, el tabaquismo, la dieta). La dieta es uno de los factores determinantes más importantes del síndrome metabólico. Las respuestas sensoriales al gusto, olor y textura de los alimentos condicionan las preferencias alimentarias; éstas podrían estar condicionadas genéticamente, y de esta manera, contribuir al desarrollo de fenotipos intermedios de riesgo cardiovascular como obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes tipo 2, etc. Según estudios recientes, variaciones en los genes de receptores del sabor (TAS2R38, TAS1R2), podrían influir en las elecciones alimentarias y traducirse en un rechazo de alimentos amargos (fundamentalmente el grupo de verduras y frutas), y un aumento en el consumo de alimentos dulces, salados y grasosos, altos en calorías, y esto a su vez, tener una repercusión en el aumento de la adiposidad y sus consecuencias metabólicas más importantes. La comprensión de estas diferencias en la variación genética podría ayudar a explicar las diferencias en la percepción de los sabores, la posterior elección de ciertos alimentos y su asociación con los componentes individuales del SM en una muestra de población general adulta de la Comunidad Valenciana.

Además de los genes relacionados a la percepción de sabores, otros genes no implicados en la percepción del sabor pero sí relacionados funcionalmente con los distintos componentes individuales del síndrome metabólico (FTO, TCF7L2, PON1, etc) pueden tener una contribución importante, tanto de manera aislada como interaccionando con variables ambientales, en el síndrome metabólico y también modulando la respuesta dietética en los distintos fenotipos relacionados con el síndrome metabólico.

## 2.2 Objetivo principal

El propósito del presente trabajo es analizar las posibles asociaciones entre la percepción de sabores, las preferencias y elecciones alimentarias, la adherencia a la dieta mediterránea, y las variaciones en genes relacionados, tanto a la percepción de sabores como a los componentes individuales del síndrome metabólico, y sus posibles interacciones con factores ambientales como la dieta y la actividad física, en una muestra de población general adulta de la Comunidad Valenciana.

### 2.2.1 Objetivos secundarios

1. Estimar la prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes individuales (obesidad central, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, alteraciones del metabolismo de la glucosa e hipertensión), usando los criterios del ATP-III e IDF en una muestra de población general adulta de la Comunidad Valenciana, así como su asociación con variables sociodemográficas y de estilo de vida (dieta, adherencia a dieta mediterránea, ejercicio físico, consumo de alcohol, etc).
2. Determinar la percepción a los sabores amargo, dulce, umami, ácido y salado, las preferencias de sabores y alimentos, y los patrones en el consumo alimentario, en una muestra de población general adulta de la Comunidad Valenciana y en una submuestra de pacientes de alto riesgo cardiovascular también de la Comunidad Valenciana, y valorar su asociación con los componentes del síndrome metabólico.
3. Determinar los principales polimorfismos relacionados con la percepción del sabor (A49P de TAS2R38 e Ile191Val de TAS1R2), así como otros polimorfismos relevantes en los distintos componentes del síndrome metabólico (rs1861868 de FTO, 7903146 de TCF7L2, Q192R y L55M de PON1) y su asociación con los componentes del síndrome metabólico en una muestra de población general adulta de la Comunidad Valenciana.

4. Identificar si existe asociación entre la percepción de los sabores, el síndrome metabólico y los polimorfismos P49A del gen del receptor del sabor amargo TAS2R38 y Ile191Val del gen del receptor del sabor dulce TAS1R2, en muestra de población general adulta de la Comunidad Valenciana.
5. Estimar el riesgo de los componentes individuales del síndrome metabólico (obesidad, DT2, HTA, dislipidemia) y de síndrome metabólico, asociado a la presencia de cada una de las variantes de susceptibilidad genética estudiadas: FTO, TCFL7, PON1, TAS2R38 y TAS1R2.
6. Analizar los efectos de una intervención dietética consistente en un consumo elevado de merluza sobre los distintos componentes del síndrome metabólico y la expresión de genes seleccionados (POLK y MLXIP) en una muestra de pacientes con síndrome metabólico de la Comunidad Valenciana, y estudiar la modulación de los efectos del consumo de este pescado por distintas variables genéticas (polimorfismos seleccionados) y ambientales.
7. Estimar las interacciones gen\*gen y gen\*ambiente entre los polimorfismos estudiados y los principales factores ambientales analizados (percepción de sabores, preferencias alimentarias, adherencia a dieta mediterránea, consumo de alcohol y actividad física,) con los diferentes fenotipos intermedios que integran el síndrome metabólico.

Para la realización de esta tesis se estudiaron 3 poblaciones distintas. En la primera parte de esta sección se describirá el diseño, las características de los participantes y la forma en que se recogieron los datos. En una segunda parte, el material y equipo utilizado para el manejo de las muestras biológicas, la determinación y estudio de los parámetros bioquímicos y genéticos; posteriormente se describirán los procedimientos usados en la extracción/amplificación del ADN y el análisis de los polimorfismos y finalmente los métodos estadísticos para el análisis de los datos para cada una de las poblaciones

## 3.1 POBLACIONES DE ESTUDIO

### 3.1.1 Estudio OBENUTIC

El estudio OBENUTIC (*Modulación genética y ambiental en el consumo de alimentos y riesgo de obesidad. Un estudio de casos y controles con soporte informático integrado interoperable*) es un proyecto desarrollado para estudiar la asociación entre los factores de riesgo ambientales más importantes para el desarrollo de obesidad. Este estudio comenzó en octubre de 2006 y está financiado por el Instituto de Salud Carlos III y el Ministerio de Sanidad y Consumo (ref: ISCIII2006-PI1326).

#### 3.1.1.1 Selección de participantes

Los participantes se seleccionaron aleatoriamente, como parte de la submuestra del estudio OBENUTIC, a partir de población general adulta de la ciudad de Valencia, que acudan a un centro de Salud, o bien que sean trabajadores y/o estudiantes universitarios; y que voluntariamente accedieran a participar en el



estudio y que cumplieran los criterios de inclusión y no presenten los criterios de exclusión que se plantean en este trabajo.

#### 3.1.1.1.1 Criterios de inclusión

- ⊕ Cualquier género
- ⊕ Edad entre 18 años y 60 años
- ⊕ Residentes de la Comunidad Valenciana
- ⊕ Que acepte participar en el estudio
- ⊕ Con IMC entre 20 y 35 kg/m<sup>2</sup>

#### 3.1.1.1.2 Criterios de exclusión

- ⊕ Embarazo y/o lactancia
- ⊕ Padecer cualquier enfermedad infecto-contagiosa, enfermedades físicas o psíquicas invalidantes
- ⊕ Diagnóstico de cáncer
- ⊕ Alteraciones tiroideas
- ⊕ Enfermedad de Cushing
- ⊕ Diabetes tipo I
- ⊕ Uso de algún medicamento que altere las concentraciones de la química sanguínea o el perfil de lípidos

#### 3.1.1.2 Reclutamiento

El reclutamiento de los pacientes se realizó en las instalaciones del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. El periodo de inclusión de pacientes fue de febrero a octubre del 2011. Se reclutaron en total 332 individuos que cumplían los criterios de inclusión.

Se realizaron invitaciones abiertas en las aulas de clase a alumnos de distintas facultades de la Universidad de Valencia para que participasen, o bien ellos mismos, o bien invitaran a sus familiares y amigos a hacerlo. El contacto y la programación de la cita se hicieron vía correo electrónico o bien vía telefónica.

Llegado el día de la cita y durante la entrevista previa al inicio del estudio, se le explica al paciente ampliamente el propósito y el desarrollo del estudio; si accede a participar se procede a la firma del consentimiento informado que incluye la

participación en el estudio y la extracción de sangre para los análisis bioquímicos y genéticos.

Una vez incluido el paciente al estudio se le asigna una clave de identificación compuesta por 8 dígitos. Comenzando en el 24010/900 y finalizando en el 2401/1232. Este código es el que se utilizó en adelante para el manejo y captura de los cuestionarios, así como para la identificación de las muestras biológicas y sus subproductos.

### 3.1.1.3 Recopilación de los datos

Se aplicó una encuesta que incluía datos demográficos y socioeconómicos, antecedentes personales no patológicos, antecedentes personales patológicos, antecedentes heredo-familiares, hábito tabáquico, actividad física, consumo de bebidas alcohólicas, preferencias alimentarias y de sabores, hábitos alimentarios y consumo de alimentos.

A continuación se describirán los apartados contenidos en la encuesta:

De todos los participantes se recoge información sobre variables sociodemográficas (género, lugar de nacimiento, origen étnico, edad, lugar de residencia, estructura familiar, ocupación, estado civil, datos referentes al nivel educativo, ocupación, medio de transporte, etc.).

Asimismo se recogen datos sobre los antecedentes familiares y personales en relación a enfermedades crónicas de interés para el estudio, como la presencia de hipertensión, dislipemia, diabetes, enfermedad cardiovascular y obesidad; así como el/los tratamiento(s) usados para su control.

**+** **Actividad física.** Esta se puede dividir en dos tipos: actividades de ocio y actividad física diaria. La primera se evaluó preguntando si el paciente realizaba al menos 20 minutos de caminata al día. La segunda se evaluó preguntando si realizaba algún tipo de ejercicio físico, el número de días y la duración. La actividad física gasta energía, y el ejercicio se define como un subgrupo de actividad física. La tasa de gasto energético durante el ejercicio se expresa normalmente en *equivalente metabólico (MET gasto energético durante ejercicio/gasto energético en reposo)* donde 1 MET=3.5 kcal/kg/min, y el cual a su vez corresponde a 3.5ml O<sub>2</sub>/kg/min con el que se mide la actividad por hora (Hu FB et al, 1999). De esta manera se multiplica el número de horas dedicadas a la actividad por un puntaje de METs

específico para cada actividad, obteniendo la cantidad de ejercicio realizado a la semana en METs/hr. Se clasificaron como *sedentarios* a aquellos sujetos que gastan menos de 10% de su gasto de energía durante su tiempo libre, en actividades que requieren  $\geq 4$  MET (Varo JJ et al, 2003). Se clasifican las actividades: bajo consumo (2.5-4 METs/hora), limpiar o arreglar la casa, gimnasia, yoga, pilates, caminar; consumo energético moderado (4.5-6 METs/hr), caminar vigorosamente, ciclismo recreativo, aerobics o ballet, trote y alto consumo energético ( $\geq 7$  METs/hr), jugar futbol, correr, basquetbol, voleibol, karate o artes marciales, conducir bicicleta, patinar o usar patineta, squash, natación). Se consideró para hombres como actividad física alta  $>22.5$  Met's/hr/sem, actividad física baja  $\leq 22.5$  Met's/hr/sem, y en mujeres (alta  $>6$  y baja  $\leq 6$  Met's/hr/sem).

- ✚ **Consumo de tabaco.** Se evaluó el estatus tabáquico y se categorizó en 3: tabaquismo actual, exfumador (aquella persona que no fuma actualmente pero que lo ha hecho diariamente durante 6 meses o más en el pasado) y nunca fumador. Otra forma de evaluarlo es en base al tabaquismo actual: Fumador y no fumador. Fumador es aquella persona que ha consumido, diariamente durante el último mes, al menos 1 cigarrillo (OMS, 2000) y no fumador se considera a aquella persona que no ha fumado nunca, o que no ha llegado a fumar diariamente durante 6 meses o más en el pasado. En los fumadores actuales se evaluó el número de cigarrillos consumidos al día y el número de años que llevaba fumando con el fin de calcular el índice tabáquico ( $N^{\circ}$  cigarrillos día  $\times$   $N^{\circ}$  años/20), se reporta como número de paquetes al año (Treva T, 2004).
- ✚ **Consumo de bebidas alcohólicas.** Se realizó una evaluación semicuantitativa del consumo de alcohol entre semana y durante el fin de semana (que incluía viernes por la noche, sábados y domingos), especificando el tamaño de la porción habitual. El consumo por día se evaluó con la siguiente escala: "Nunca", "Menos de 1 vez al mes", "menos de 1 vez/semana", "de 1-2 veces/semana", "de 3-4 veces/semana", "de 5-6 veces/semana", "1 vez/día" y "más de 1 vez/día", de un listado de bebidas de consumo habitual. Estas incluyeron cerveza (1 caña/botellín), vino blanco (1 vaso), vino tinto (1 vaso), champán (1 copa), 1 carajillo, coñac (1 copa), whisky (1 vaso), cubalibre (ron/ginebra), anís (1 copa), cazalla (1 copa), 1 martini y vermouth (1 copa). Para el consumo de fin de semana las opciones fueron: 0=no consume nunca, 1= 1 ración, 2=2 raciones, 3=3 raciones, 4=4 raciones, 5=5 raciones y 6= $\geq 6$  raciones.

- ✚ Concepto de grado alcohólico. La graduación alcohólica se expresa en grados y mide el contenido de alcohol absoluto en 100 cc, o sea el porcentaje de alcohol que contiene una bebida. El grado alcohólico viene expresado como (°) o bien como vol%. Desde la perspectiva sanitaria tiene mayor relevancia determinar los gramos de etanol absoluto ingerido. Para calcular el contenido en gramos de una bebida alcohólica basta con multiplicar los grados de la misma por la densidad del alcohol (0,8). La fórmula sería:

$$\text{Gramos alcohol} = \frac{\text{volumen (expresado en c.c.)} \times \text{graduación} \times 0,8}{100}$$

Esta forma de calcular los gramos de alcohol se ha sustituido, en los últimos años, por el concepto de Unidad de Bebida Estándar (UBE). En España una «unidad de bebida» es igual a 10 gramos de etanol puro (Saunders y cols., 1993 Grupo de trabajo de Socidrogalcohol, 1996). Es una forma rápida y práctica de conocer los gramos de alcohol consumidos y tan sólo precisa de una tabla de equivalencias con la cantidad y tipo de bebida alcohólica consumida para calcular el consumo (Figura 3.1). Una forma de categorizar el consumo de alcohol por día fue basado en las UBE, de esta manera tuvimos 4 categorías de consumo: 1) Abstemios/no bebedores, 2)  $\leq 10$  gr alcohol/día, 3)  $>10$  y  $\leq 20$  gr alcohol/día y 4)  $>20$  gr alcohol/día.



TIPOS DE BEBIDAS Y SU EQUIVALENCIA EN UNIDADES DE BEBIDA ESTANDAR		
TIPO DE BEBIDA	VOLUMEN	Nº DE UNIDADES DE BEBIDA ESTANDAR (UBE)
VINO	1 VASO (100cc.)	1
	1 litro	10
CERVEZA	1 CAÑA (200cc.)	1
	1 litro	5
COPAS	1 CARAJILLO (25cc.)	1
	1 COPA ( 50cc.)	2
	1 COMBINADO (50cc.)	2
	1 litro	40
GENEROSOS	1 COPA ( 50cc.)	1
	1 VERMUT (100cc.)	2
	1 litro	20

Figura 3.1 Unidades de Bebida estándar en España. Fuente: Saunders y cols., 1993

Según la cantidad de gramos de alcohol se establecieron distintas categorías: 1) Abstemios 0g/día, 2) Ingesta moderada: hombres <26.4g/día y mujeres <13.2g/día, 3) Ingesta alta: hombres  $\geq$ 26.4g/día, mujeres  $\geq$ 13.2g/día. Esta cantidad en gramos de alcohol corresponde a las recomendaciones para el consumo de alcohol de 1 copa para mujeres y 2 copas para hombres. Djouseé et al, 2004, define una bebida o copa como 120 ml vino tinto, blanco (13.2 g de alcohol), 360 ml de cerveza (12.6 g de alcohol), licores/destilados 50 ml (15-24 gr de alcohol).

✚ **CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO ALIMENTARIO (CFCA):** este instrumento que consta de 139 ítems refleja el promedio de consumo de alimentos y bebidas alcohólicas en el último año, especificando el tamaño de la porción habitual (valoración semicuantitativa). La frecuencia de consumo se dividió en 8 opciones que van de “Nunca o menos de 1 vez al mes” a “6 o más de 1 vez al día”, de un listado de alimentos de consumo habitual. Los grupos de alimentos son: lácteos, cereales, verduras y hortalizas, legumbres, huevos, carnes, embutidos, pescados y mariscos, aceites y grasas, *fast food*, alimentos enlatados, fruta, frutos secos, dulces, pastelería y bollería industrial, bebidas (alcohólicas y no alcohólicas) (validado en población española por Martin-Moreno JM et al 1993). Para la obtención del consumo de lácteos, aceite de oliva, carnes rojas, pescados y mariscos, embutidos y vísceras, legumbres, cereales/féculas, verduras, frutas, repostería, frutos secos y vino como variables continuas, en número de veces/semana, se calculó la frecuencia de consumo de cada alimento a la semana, a partir de las 8 variables categóricas. Posteriormente se agrupó la frecuencia de consumo de alimentos que pertenecían al mismo grupo. De esta manera se incluyeron en el grupo de lácteos: la leche entera y desnatada, yogures entero y descremado, requesón o cuajada y los diferentes tipos de queso. En carnes rojas se incluyeron la ternera, el cordero, el cerdo, jamón serrano y jamón york. En embutidos y vísceras: chorizo/salchichón, salchicha/longaniza, bacon, morcilla, hígado, sesos. En pescados y mariscos se incluyeron almejas, mejillones, gambas y cigalas, pescados blancos, azules y enlatados. En el grupo de verduras y hortalizas se incluyeron: tomate, zanahoria cruda, calabacín, judías verdes, acelgas/espínacas/alcachofas, guisantes, berenjenas, col/coliflor/brócoli, lechuga/endivia/escarola, pimientos, pepino y champiñones/setas. En el grupo de cereales y féculas se incluyeron pan blanco, de molde e integral, pasta, arroz, paella, galletas marías, fideos, y patatas fritas y hervidas. En el grupo de legumbres se incluyeron lenteja, garbanzo y alubias. Las frutas englobaron a naranja, plátano, manzana, pera, melocotón, fresas, cerezas,

kiwi, melón/sandía, piña y zumo de naranja natural. Los frutos secos incluyeron almendras/avellanas, nueces, cacahuates y pipas de girasol. En repostería se incluyeron magdalenas/bizcocho, ensaimadas/croissants, galletas de chocolate, tartas/pastelitos y donuts. Para su descripción y análisis se formaron grupos de alimentos y se expresó su consumo en raciones por semana.

✚ **CUESTIONARIO DE PREFERENCIAS ALIMENTARIAS.** En humanos, los fenotipos del gusto son, por lo general, clasificados según la intensidad de la sensación, en una escala con descripciones verbales, o informando las diferencias en la percepción entre las muestras. Estas técnicas permiten evaluar la sensibilidad, intensidad, calidad y valor hedónico de la sensación del gusto. En este trabajo, incluimos un apartado para conocer las preferencias de los pacientes sobre una lista de alimentos representativos y de mayor interés, en la que se pedía al paciente que calificara a los alimentos de acuerdo al sabor. La escala iba de 0 al 3, (0=desagrado total, 1=poco agrado, 2=agrado moderado y 3=sabor favorito). Asimismo, se preguntó (con la misma escala) cuál era la puntuación que le daban a cada sabor (amargo, dulce, picante, salado y agrio/ácido). Esta información se usó para comparar la preferencia por alimentos dulces, salados, grasosos y amargos con los polimorfismos de los genes TAS2R38 y TAS1R2, responsables genéticos de la percepción del sabor amargo y dulce en los humanos, así como con los componentes individuales del síndrome metabólico.

✚ **RECORDATORIO DE 24 HRS DE UN DÍA HABITUAL:** es un método prospectivo que tiene el fin de determinar el consumo calórico y de macronutrientes aproximado de los sujetos de estudio. Se pidió al paciente que anotara todos los alimentos y bebidas ingeridos en las 24 horas precedentes (si el día anterior había sido un día común). Las cantidades de alimentos que informa estarán expresadas en medidas caseras. Una vez conocido el consumo de alimentos y bebidas, se transforma en energía y nutrientes utilizando las tablas de composición de alimentos para población española (Mataix J. 2003), que nos permite calcular la ingesta de: energía (kcal), proteínas, carbohidratos, lípidos totales, fibra, minerales (calcio, hierro, yodo, magnesio, zinc, sodio, potasio, fósforo, selenio), vitaminas (B1, B2, B6, B12, C, D, E, A (equivalentes de retinol), E, equivalentes de niacina, folato, carotenos), colesterol y ácidos grasos: saturados, monoinsaturados, polinsaturados, ácidos grasos cis y trans y alcohol. Las variables dicotómicas

sobre la ingesta de nutrientes se hicieron considerando las medias de consumo poblacional.

- ✚ **CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN SIMPLIFICADO DE ADHERENCIA A DIETA MEDITERRÁNEA** (14 puntos, adaptado por Martínez-González, 2004). Este cuestionario pretende evaluar el grado de apego al patrón de Dieta Mediterránea. Está formado por 14 ítems. A cada uno de los componentes dietéticos le fueron asignados valores de 0 o 1. Los sujetos que consumieron alimentos “beneficiosos” (aceite de oliva, vegetales, legumbres, frutas, frutos secos, pescado y mariscos, carnes blancas en lugar de carnes rojas, salsas caseras hechas con tomate, ajo, cebolla y hierbas aromáticas, vino tinto) por debajo de los valores especificados, se asignó el valor 0, y aquellos por encima, se asignó el valor de 1. En cambio, los sujetos que consumieron alimentos “menos recomendables” (carnes rojas, productos lácteos enteros, bollería comercial y snacks, bebidas carbonatadas y/o endulzadas) por encima del valor especificado fueron asignados con el valor 0. Estos puntos son aditivos y una mayor puntuación indica una mayor adherencia a la dieta mediterránea (Schröder et al, 2011). Se consideró: Baja adherencia 0-5 puntos, adherencia media entre 6-10 puntos y adherencia alta  $\geq 11$  puntos (Tabla 3.1).

1. ¿Usa aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	Si=1 punto	
2. ¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo freír, aliño y comer fuera de casa)?	4 o más cdas	
3. ¿Cuántas raciones de verduras/hortalizas consume al día? (guarniciones/acompañamientos ½ ración) 1 ración=200g	2 o más/día	
4. ¿Cuántas piezas de frutas (incluyendo zumo natural) consume al día?	3 o más/día	
5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración 100-150g)	menos 1/día	
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual 12 g)	menos 1/día	
7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	menos 1/día	
8. ¿Bebe vino? ¿Cuántos vasos consume a la semana?	7 o más/sem	
9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 ración 150 g)	3 o más/sem	
10. ¿Cuántas raciones de pescado/mariscos consume a la semana? 1 ración 100/150gr/4-5piezas/200gr mariscos	3 o más/sem	
11. ¿Cuántas veces come repostería comercial (no casera) galletas, flanes, dulce o pasteles a semana?	menos 2/sem	
12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30g)	3 o más/sem	
13. ¿Prefiere comer pollo/pavo/conejo en vez de ternera/cerdo/hamburguesa/salchichas? (1 pieza/100-150g)	Si=1 punto	
14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, pasta, arroz u otros platos con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro, elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	2 o más/sem	

Sem: semana, cdas: cucharadas. Fuente: Martínez-González JA, 2004.

### 3.1.1.3.1 Exploración física: Bioimpedancia, tensión arterial y antropometría

Se ha demostrado que los índices calculados por antropometría (IMC, CC e ICC) son comparables a las mediciones obtenidas por medio de DEXA (*Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*) en relación al contenido de masa magra y % de masa grasa en pacientes con SM de ambos géneros. Diversos estudios sugieren que la CC se correlaciona mejor con el depósito de grasa central o visceral determinado por tomografía axial computerizada (TAC) que el ICC (Bussetto et al, 1992; Lemieux et al, 1996; Schneider HJ et al, 2010; Petursson H et al, 2011).

Se realizó la medición de la composición corporal por medio de impedancia bioeléctrica (BIA) y la toma de tensión arterial sistólica (TAS), la diastólica (TAD) y la frecuencia cardíaca (FC), así como antropometría de los segmentos principales.



- ✚ **Impedancia bioeléctrica (BIA).** Se usó un impedanciómetro/báscula TANITA BC-420 MA (Tanita Corporation 1-14-2 Maeno-Cho, Habashi-ku Tokyo, Japan) (Figura 3.2). Esta técnica valora la cantidad total de agua y grasa del organismo a través de la medida de dos componentes: resistencia y reactancia, las cuales se obtienen colocando al paciente sobre una superficie con ambos pies desnudos mientras se hace circular una corriente de 800  $\mu$ A y 50 kHz. Es un método válido para conocer el porcentaje de masa grasa en pacientes con obesidad y sobrepeso (Goldfield et al. 2006; Lazzer et al. 2003). Debido a que la conductividad de la masa libre de grasa depende del contenido de agua el estado hídrico del paciente en el momento de la prueba afectará directamente la lectura de la TANITA, por lo que se controlarán todos los factores que pudieran favorecer lecturas erróneas. La báscula imprime un ticket al finalizar la medición que nos aporta la siguiente información: % y kg de masa magra, masa grasa y agua, masa ósea (kg), nivel de grasa visceral, peso ideal (kg), IMC, gasto energético basal y edad metabólica.
- ✚ **Tensión arterial (TA).** Se realizó medición de tensión arterial con técnica estándar. Estando el paciente sentado por un periodo mínimo de 5 minutos, se coloca el brazo desnudo apoyado sobre una superficie a la altura del corazón. La cámara del mango debe rodear al menos el 80% del brazo. Se usó un esfigmomanómetro automático Marca Omron (M3 Intellisense HEM-7051-E (V), OMRON HEALTHCARE Co., Ltd. Kyoto, Japón). Se promediaron 2 lecturas. Se consideró HTA cuando la TAS  $\geq$  130 o TAD  $\geq$  85 mmHg.



Figura 3.2 Material utilizado en el estudio. Bioimpedanciómetro, esfigmomanómetro automático y cinta métrica.

✚ **Antropometría.** Puesto que el cuerpo humano puede adoptar múltiples posturas, la descripción antropométrica se realiza siempre en una posición anatómica de referencia (sujeto en bipedestación con la mirada y la cabeza al frente en una línea imaginaria paralela al plano de sustentación que uniría el borde inferior de la órbita con el oído externo (Plano de Frankfurt), las extremidades superiores relajadas a ambos lados del cuerpo, las palmas de las manos hacia delante, los pulgares separados y el resto de los dedos señalando hacia el suelo, y los pies juntos con los dedos orientados hacia delante).

Para determinar los perímetros corporales se utilizó una cinta para antropometría modelo KaWe Germany (REF 12.20811.001). Se realizó la medición del peso, la estatura y las circunferencias de cintura (CC) y cadera (CCa).

- ✚ **TALLA.** Se mide mediante tallímetro incorporado a la báscula (Marca SECA Mod 220. GmbH & Co Germany). El individuo se coloca de pie, descalzo, con la cabeza de forma en el plano de Frankfurt, pies juntos, rodillas estiradas, talones, nalgas y espalda en contacto con la pieza vertical del aparato medidor pero sin recargarse. Los brazos permanecen a lo largo de los costados con las palmas dirigidas hacia los muslos. La pieza horizontal y móvil del aparato se baja hasta contactar con la cabeza del individuo, presionando ligeramente el pelo. En el marcador se lee de frente, la unidad completa más cercana, se expresará en centímetros, redondeando a 1 cm.
- ✚ **PESO.** En este estudio fue utilizada una balanza electrónica TANITA BC-420 MA colocada en una superficie dura y horizontal con una precisión de 50 gr. La medición se realizó con la menor cantidad de ropa posible, con el sujeto de pie y descalzo encima de la báscula, sin apoyarse en ningún sitio. Se anota la unidad completa más próxima, se expresa en Kg con un decimal, redondeando el valor de 100gr.
- ✚ **CIRCUNFERENCIA DE CINTURA (CC).** El individuo de pie, con el abdomen relajado, los miembros superiores junto a los costados y con los pies juntos. Se coloca la cinta métrica de preferencia sobre la piel, a la altura de la línea horizontal que se encuentra equidistante de la última costilla y la cresta ilíaca

(aproximadamente a la altura del ombligo). Se expresa en centímetros en escala de 0,1 cm.

Recientemente se ha sugerido que el índice cintura/altura (ICA) y el índice cintura cadera (ICC) representan ser mejores predictores de riesgo y mortalidad cardiovascular, seguida por la CC (Qi Sun et al, 2010; Petursson H et al, 2011). Usando las medidas anteriores se calcularon los siguientes índices:

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC). Se expresa por la relación del peso y la talla, la fórmula es  $\frac{\text{peso (kg)}}{\text{talla (m)}^2}$

#### 3.1.1.4 Pruebas de percepción de sabores amargos, PTC y PROP.

La percepción del sabor amargo es una característica variable y su base genética fue identificada hace más de 75 años a través de una serie de estudios sobre las respuestas individuales a la feniltiocarbamida (PTC) y al 6-n-propiltiouracilo (PROP). El PTC y PROP son miembros de la tioureas y contienen un enlace tiocianato (N-C = S) responsable de su sabor amargo; no existen naturalmente en los alimentos, sin embargo la variabilidad en la respuesta a su sabor correlaciona con la sensibilidad de otras sustancias amargas en los alimentos. Por lo tanto, el PTC y el PROP son usados en estudios de percepción de sabores para valorar la relación entre la genética y la percepción del sabor amargo.

La frecuencia de individuos no catadores dentro de una población varía mucho en función de la raza y etnicidad. La sensibilidad al sabor PROP/PTC es una característica estable y confiable con una alta reproducibilidad en las pruebas ( $r=0.75-0.85$ ). Nuestra metodología se basa en la reportada por estos autores para los sabores amargos (Harris H, Kalmus H. 1949; Keller KL, Tepper BJ. 2004; Zhao L et al, 2003).

Se realizaron las diluciones madre para 6-n-propil-2-tiouracilo (PROP), a una concentración de: 0,5gr/L PROP  $\rightarrow M = \frac{0,5/170,23}{1 L} = 0,002937 \sim (2,937 \text{ mM})$

Y para el feniltiocarbamida (PTC) a una concentración de: 1gr/L PTC  $\rightarrow M = \frac{1gr/152,22}{1 L} = 0,00657 \sim (6,57 \text{ mM})$ .

A partir de estas diluciones, se calcularon y prepararon las diluciones hijas (Tabla 3.2).

Una vez listas, se impregnan las tiras de 1.5cm de ancho de papel de filtro en cada dilución correspondiente. Cada tira lleva un signo incorporado (puntuado) en la parte inferior de la tira (sin impregnación) que identificará la concentración de la tira de papel de filtro. Las tiras de PTC estarán dibujadas en color azul y las de PROP en negro.

Cada paciente dispuso de 5 tiras de PTC y 5 de PROP, una hoja con su identificación, donde él mismo anotó la percepción de cada tira degustada (Figura 3.3). El paciente las probó en el orden establecido, colocando la parte de la tira impregnada en la lengua y dentro de la boca. Se ayudó con el paladar para una mayor degustación y se ayudó de agua para enjuagarse la boca cada vez que lo requirió. Se puntuó del 0 al 5 según la percepción de sabor que haya tenido. Las opciones de intensidad variaron desde: “Nada”, “Un poco”, “Moderado”, “Fuerte”, “Muy fuerte” y “Súper fuerte”.

<b>Tabla 3.2 Preparación de disoluciones para prueba de sabores amargos.</b>			
	<b>PTC (6,57mM)</b>	<b>PROP (2,937mM)</b>	<b>SIMBOLO</b>
<b>Disolución 1 (D<sub>1</sub>):</b>	5.6 mM	5.5 mM	○
<b>Disolución 2 (D<sub>2</sub>):</b>	1.8 mM	1.74 mM	□
<b>Disolución 3 (D<sub>3</sub>):</b>	0.56 mM	0.55 mM	—
<b>Disolución 4 (D<sub>4</sub>):</b>	0.18 mM	0.174 mM	^
<b>Disolución 5 (D<sub>5</sub>):</b>	0.056 mM	0.055 mM	⊢
<b>Blanco:</b>	Agua	Agua	●







Super fuerte	5	5	5	5	5	5
Muy fuerte	4	4	4	4	4	4
Fuerte	3	3	3	3	3	3
Moderado	2	2	2	2	2	2
Un poco	1	1	1	1	1	1
Nada	0	0	0	0	0	0
PTC/azul						

Figura 3.3 Hoja de anotación para percepción de sabores amargos PTC y PROP.

### 3.1.1.5 Prueba de percepción de sabores dulce, umami, salado y ácido.

La metodología usada para la preparación de estas dulcificaciones están basadas en Qing Ying et al, 2009. Se prepararon las diluciones madre (D1) en matraces aforados estériles para los sabores dulce, umami, ácido y salado, y a partir de éstas, las diluciones a diferentes concentraciones en orden descendente (Tabla 3.3). Se utilizaron tubos tipo eppendorf estériles de diferentes colores, el símbolo se dibuja en negro: sacarosa-transparente, umami-azul, ácido-amarillo y salado-verde (Figura 3.5 y 3.6).

Al igual que en las tiras de sabor amargo, se usaron los mismos símbolos para identificar las diluciones. Para que los pacientes probaran los distintos sabores, se utilizaron bastoncillos de algodón. El paciente marcaba la intensidad de sabor que apreciaba al probar los diferentes paneles, impregnando el algodón en cada solución y saboreándolo unos segundos. Entre cada solución podían beber agua. Una vez se percataban de la intensidad de sabor lo anotaban en la hoja correspondiente, puntuándolo del 0 al 5 (Figura 3.7). Además debían indicar el sabor que creían que correspondía con la sustancia que estaban probando.

Dilución	DULCE	UMAMI	SALADO	ÁCIDO	Símbolo
	Sacarosa (400mM)	Glutamato monosódico (200mM)	Cloruro de sodio (200mM)	Ácido cítrico (34mM)	
D1	400 mM	200 mM	200 mM	34 mM	○
D2	300 mM	100 mM	100 mM	17 mM	□
D3	200 mM	75 mM	75 mM	10 mM	—
D4	150 mM	50 mM	50 mM	5 mM	^
D5	100 mM	25 mM	25 mM	1 mM	⊥

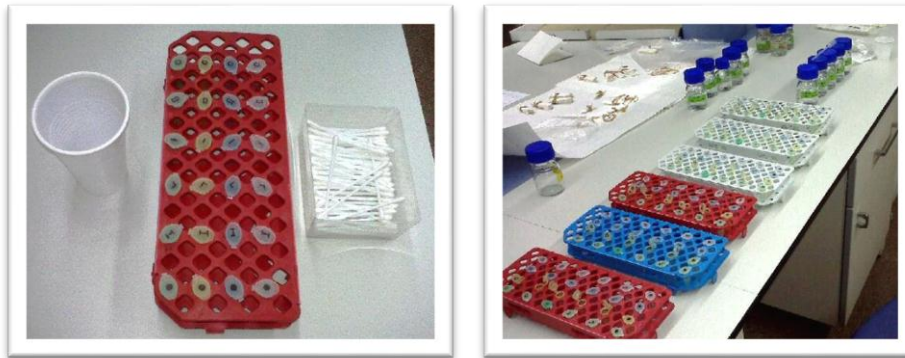


Figura 3.4y 3.5 Material: Panel de 4 sabores, agua, bastones algodón

Super fuerte	5	5	5	5	5	5
Muy fuerte	4	4	4	4	4	4
Fuerte	3	3	3	3	3	3
Moderado	2	2	2	2	2	2
Un poco	1	1	1	1	1	1
Nada	0	0	0	0	0	0
	●	⊥	^	—	□	○

Figura 3.6 Hoja de anotación para percepción de sabores dulce, umami, salado y ácido.

### 3.1.1.6 Manipulación de muestras biológicas

El día que acudía el paciente al estudio, además de los cuestionarios y la aplicación de la prueba de sabores, se realizó la extracción de 25 ml de sangre periférica a cada uno por medio de venopunción con técnica estandarizada, en condiciones de ayuno de 10-12 hrs; este procedimiento lo realizó una enfermera diplomada, cumpliendo en todo momento con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (2004).

La sangre se extrajo en 2 tubos de plástico de 4 ml con EDTA como aditivo (tapa violeta) y en 1 tubo de 4 ml con gel separador (tapa roja). Las muestras se mantuvieron 15 min a temperatura ambiente y posteriormente se guardaron en nevera a 4° C hasta su procesamiento.

El tubo con tapa roja era enviado al laboratorio del Hospital Clínico Universitario para la determinación de los parámetros bioquímicos (química sanguínea y perfil de lípidos).

Un tubo con EDTA se centrifugó durante 10 minutos a 2500 rpm para la obtención de plasma, que se fraccionó en 4 alícuotas: 2 de 0,5 ml y 2 de 0,2 ml, en tubos eppendorf de 2 ml etiquetados previamente con la clave de identificación del paciente, y se almacenaron en criocajas en un ultracongelador vertical a una temperatura de -80° C para su conservación y análisis posterior.

El otro de los tubos con EDTA, se almacenaba en la nevera para realizar la extracción de ADN para los análisis genéticos. El día que se hacía la extracción se recogían 2 alícuotas de 2 ml de sangre total en tubos eppendorf y se almacenaban en el congelador a -20°C grados para reserva.

#### 3.1.1.6.1 Análisis bioquímico

Las mediciones de los niveles séricos de glucosa, ácido úrico, creatinina, colesterol total (CT), colesterol-HDL (cHDL), colesterol-LDL (cLDL) y triglicéridos (TAG) se realizaron en el laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valencia. La determinación de CT, cHDL y TAG se realizan por métodos enzimáticos en un analizador Beckman CX-7. La glucosa por un método enzimático de adaptación de deshidrogenasa de la hexoquinasa-glucosa 6 fosfato. El cLDL se obtuvo mediante la aplicación de la fórmula de Friedwald WT et al, (1972) (siempre que los niveles de TG no fueran superiores de 300 mg/dl).

### 3.1.1.6.2 Análisis genético

En el presente trabajo se estudiaron diversos polimorfismos y su efecto sobre los componentes individuales del síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, actividad física, percepción de sabores, dieta) en la población de OBENUTIC. Tanto la extracción de ADN como el análisis de los polimorfismos, se realizaron en el laboratorio del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia. Para el análisis genético se utilizaron 2 técnicas dependiendo del polimorfismo: la técnica de PCR-RFLP (Restriction Fragment length polymorphism) y la técnica de PCR en tiempo real, y discriminación alélica mediante análisis de fluorescencia con sondas TaqMan. Para esta última se utilizó la plataforma de análisis de genotipado 7900HT Fast Real-Time PCR de Applied Biosystems. Para amplificar el ADN se utilizó un master mix estándar (*TaqMan Genotyping Master Mix*) así como la solución *TaqMan SNP Genotyping Assay*, ambas de Applied Biosystems, que contiene la pareja de cebadores de la reacción de amplificación y las sondas taqman específicas para cada uno de los alelos del polimorfismo a estudiar.

#### 3.1.1.6.2.1 Extracción de DNA: Método del Fenol-Cloroformo

Para el estudio genético se procedió a la extracción de DNA por el método del fenol-cloroformo. Los reactivos utilizados fueron fenol-cloroformo, acetato amónico 10M, etanol al 70%, tampón de lisis 1, tampón de lisis 2, proteinasa K, TBS. La extracción de ADN se realizó por medio de un método manual a partir de leucocitos de sangre periférica en las muestras de sangre total fresca (Ordovás JM et al, 1987). Brevemente, en un 1er paso se produce la lisis de los eritrocitos por choque osmótico con una solución hipotónica por medio de 3 lavados y centrifugaciones; a continuación se utiliza una solución detergente más proteinasa K y se coloca en un baño a 60°C durante 1,5 horas; para producir la ruptura de las membranas de los leucocitos, liberándose el ADN. Posteriormente, se purifica el ADN con una mezcla de fenol-cloroformo y se precipita con acetato amónico 10M y etanol al 70%. El ADN obtenido se resuspende en un tubo eppendorf con tampón (Tris EDTA pH 8). Por último, los eppendorfs con los ADN se introducen en la estufa a 37°C durante 24-48 hrs aproximadamente, para que se disuelva. Una vez disuelto se realiza la medición de la concentración y la estimación de la pureza y contaminación mediante espectrofotometría de absorción en un espectrofotómetro UV/Vis marca IMPLEN (BioNova Científica), Muchich Germany. Finalmente se almacena en nevera a 4°C.



### 3.1.1.6.2.2 Integridad y pureza del ADN

Para la medición de la pureza del ADN se realizaron lecturas de absorbancia de todas las muestras a 230 nm ( $\lambda$  de máxima absorción de sales minerales), 260 nm ( $\lambda$  de máxima absorción de ARN y ADN) y 280 nm ( $\lambda$  de máxima absorción de proteínas y fenol). Una muestra de ADN pura presenta una relación A260nm/A280nm comprendida entre 1,8-2,0. Si existe contaminación con proteínas o fenol, la relación será menor. Por otro lado, la relación A230nm/A260nm debe ser mayor de 1,5 ya que un valor inferior indicaría la presencia de un alto contenido en sales, fenol/CHCl o carbohidratos en la muestra (Wicks RJ, 1986).

### 3.1.1.6.3 GENOTIPADO DE POLIMORFISMOS

#### 3.1.1.6.3.1 PCR TIEMPO REAL, SONDAS TAQMAN

El genotipado de polimorfismos mediante una reacción de PCR a tiempo real, se realizó utilizando sondas Taqman fluorescentes específicas para cada alelo del SNP (single nucleotide polymorphism), discriminando genotipos gracias a la actividad 5' nucleasa de la Taq polimerasa, por señales fluorescentes generadas. La sonda Taqman es un oligonucleótido que contiene fluorocromos en los dos extremos, y que es capaz de hibridar en regiones internas y específicas de los productos de PCR. Esta sonda presenta un fluorocromo unido en el extremo 5' ó *reporter* (FAM<sup>TM</sup>, o VIC<sup>TM</sup>) y otro unido en el extremo 3' ó *quencher* (NFQ). Cuando la sonda está intacta, la fluorescencia emitida por el *reporter* es absorbida por el *quencher* mediante un proceso conocido como FRET (transferencia de energía de resonancia fluorescente) que se traduce en la anulación de la fluorescencia de la sonda. Si la secuencia de ADN complementaria a la sonda está presente, se produce la unión entre ambos. Cuando la polimerasa inicia el proceso de copiado desde el extremo 3' del cebador, degrada la sonda gracias a su actividad 5'-exonucleasa.

Esta degradación hace que el *reporter* y el *quencher* se separen, produciéndose un incremento en la fluorescencia, que es recogido y almacenado por un detector. La separación de la sonda del DNA posibilita que el proceso de extensión del *primer* continúe hasta el final. Este proceso se repite en cada ciclo de la PCR, dando lugar a un incremento en la intensidad de la fluorescencia, que será proporcional a la cantidad de producto generado. Cada sonda se unirá de manera específica a su secuencia complementaria, y al unirse será cuando la polimerasa separe el *reporter* del *quencher* y la fluorescencia que se emite será específica de la secuencia a la que era complementaria (Figura 3.7).

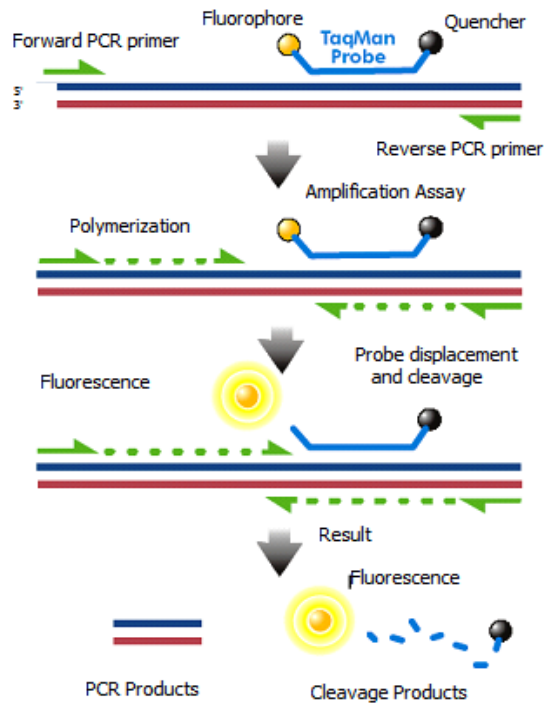


Figura 3.7. Cómo la sonda con la secuencia complementaria al DNA molde, se une de manera específica y durante la elongación, la polimerasa ejerce su actividad 5' exonucleasa, permitiendo la liberación del fluorocromo, y consecuentemente la emisión de fluorescencia

Los genes a estudiar con este método son los siguientes:

Tabla 3.4. Polimorfismos seleccionados para el estudio del SM.				
GEN	SNP	Cromosoma	Alelo	CAMBIO DE BASE
TAS2R38	rs713598	7	C	P49A-C/G
TAS1R2	rs35874116	1	C	Ile191Val-C/T
FTO	rs1861868	16	G	G/A
TCF7L2	rs7903146	10	T	C/T
PON1	rs854560	7	A	M55L, Leu55Met-A/T

Para los alelos del gen PON se utilizó el doble de sonda (45uL) y las condiciones de PCR se modificaron: el número de ciclos fueron 50 y se aumentó el tiempo de hibridación/extensión a 1:30; el resto de las condiciones fueron las mismas.

### 3.1.1.6.3.2 PCR en tiempo real

Todas las amplificaciones se efectuaron en un volumen total por muestra de 5 uL. La mezcla de reacción está compuesta por: 1,875 uL de agua bidestilada, 2,5uL de *TaqMan® Genotyping Master Mix*, 0,125 uL de *TaqMan® SNP Genotyping Assay* y 0,5uL de ADN (a una concentración de 10ng/uL). Las reacciones se realizaron en placas de 384 pocillos (*Microamp® Optical 384-well Reaction Plate*, Applied Biosystems). Una vez cargada la placa se cubrió con un adhesivo y se colocó en el bloque térmico del sistema de detección Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR (Figura 3.10). Se realiza la programación de la amplificación con el programa SDS 2.3. Las condiciones de la PCR a tiempo real según el protocolo estándar fueron: 1) desnaturalización inicial 10 minutos a 95°C, 2) 40 ciclos de desnaturalización 15 segundos a 92°C, y 1 minuto a 60°C de hibridación/extensión.

Una vez finalizada de amplificación, se determina el genotipo mediante discriminación alélica (Figura 3.8). El programa SDS 2.3 clasifica a las muestras según la fluorescencia detectada como se muestra a continuación:

- ⊕ Homocigoto salvaje (alelo X): si solo presenta la fluorescencia VIC.
- ⊕ Homocigoto mutado (alelo Y): si solo presenta la fluorescencia FAM.
- ⊕ Heterocigoto (alelo X y Y): si muestra ambas fluorescencias VIC y FAM (Both).

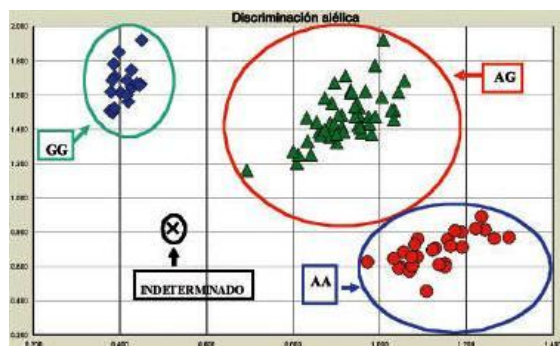


Figura 3.8 Ejemplo de discriminación alélica

Una vez obtenidos estos datos (VIC, FAM y Both) debemos determinar qué alelos de los polimorfismos estudiados les corresponde estos términos (PUBMED). Seguidamente se calcula el equilibrio de Hardy-Weinberg en el programa LINKUTYL (Rockefeller University, 2004), y se calculan las frecuencias genotípicas.

### **3.1.1.7 Métodos estadísticos**

Una vez que los cuestionarios fueron cumplimentados por los pacientes, se procedió a la introducción de los mismos, así como de los resultados de la analítica y los genotipos, en una base de datos en el programa SPSS versión 15 (SPSS Chicago, IL).

Se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas y elaboración de las distintas tablas de contingencia. Medidas de tendencia central, de dispersión y de forma para las variables continuas. 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. Para la estimación de diferencias de las medias entre dos grupos independientes se utilizó la prueba t de Student. En la comparación de medias de más de dos grupos, se utilizó el análisis de ANOVA, o bien el test no paramétrico (Friedman). Las variables categóricas se expresaron en porcentaje. La comparación de las distribuciones de frecuencias se realizó con el test de Chi<sup>2</sup> de Pearson. Se consideró estadísticamente significativo cuando la  $p < 0,05$ .

Para estudiar el efecto de los factores sociodemográficos se analizó la DE de la edad de la población y se hizo un t de Student para muestras independientes, para comparar las diferencias entre pacientes con SM y sin SM. En función del estatus de SM se evaluó con Chi<sup>2</sup> las diferencias por género, nivel de estudios, tabaquismo, consumo de alcohol, percepción de sabores.

Para analizar el efecto de factores ambientales se crearon variables categóricas de estilo de vida: fumador/exfumador/nunca, sedentario/no sedentario, baja/moderada/alta adherencia a DM. Primero se determinaron las diferencias entre hombres y mujeres y entre pacientes con y sin SM, según estas variables con Chi<sup>2</sup>. Luego se analizaron la media y DE de las variables cuantitativas según las variables dicotómicas de los factores ambientales (tabaco, actividad, dieta, percepción) mediante t de Student para grupos independientes, tanto en población total, como estratificada por género y estatus de SM.

Para estimar la asociación entre 2 variables continuas se hicieron correlaciones bivariadas con determinación de  $r^2$  de Pearson, posteriormente se usaron correlaciones parciales para ajustarlas por variables confusoras, mediante las variables del modelo 1: género y edad, o las variables del modelo 2: género, edad y estatus SM. Con test de ANOVA para comparación de medias. Tras estos análisis se emplearon modelos multivariantes (ANCOVA) para ajustar el efecto de las asociaciones por variables confusoras, según los 2 modelos mencionados.

Para el análisis genético se estimaron las frecuencias genotípicas y alélicas. Las primeras se expresaron en porcentaje  $(AA/n)*100$ ,  $(AB/n)*100$  y  $(BB/n)*100$ , siendo  $n$  el tamaño de muestra. Las segundas se calcularon a partir del recuento de cada genotipo en la población, a través de las siguientes fórmulas:

$$p = \frac{2 AA + AB}{2n} \qquad q = \frac{2 BB + AB}{2n}$$

Siendo  $p$  y  $q$  las frecuencias alélicas para los alelos A y B respectivamente, y  $n$  el número total de individuos. Se comprobó que las frecuencias genotípicas estuvieran en equilibrio de Hardy-Weinberg mediante  $\chi^2$ , con el programa LINKUYTYL (Rockefeller University 2004). Posteriormente, para determinar las frecuencias genotípicas según el género, se realizaron tablas de contingencia y se comprobaron las diferencias mediante  $\chi^2$  (X2).

Para el análisis de los genotipos de los polimorfismos, inicialmente, en aquellos donde la prevalencia del genotipo menor era inferior al 10%, se agruparon los homocigotos del alelo menor con los heterocigotos, y se compararon con los homocigotos del alelo mayor, para aumentar el poder estadístico. Para el análisis de asociación de cada polimorfismo con las variables clínicas y metabólicas de interés, se calculó la media y desviación estándar de estas variables en cada genotipo. Para establecer si las diferencias en las medias era significativas se realizó la prueba t-Student para diferencia de medias de 2 grupos independientes (2 genotipos), y la prueba de ANOVA para la comparación de medias de más de 2 grupos (3 genotipos) (se selecciona contraste polinómico para estimar la tendencia lineal de la asociación). El nivel de significación se consideró con un valor de  $p < 0.05$ .

También se analizó la asociación de los polimorfismos seleccionados con las variables categóricas: obesidad, DT2, dislipidemia e HTA. Para ello se calculó el OR

que indica la probabilidad de los pacientes estén expuestos al factor analizado (SNP) comparado con la probabilidad de que lo estén las personas sanas.

Las diferencias en la prevalencia de las frecuencias genotípicas entre pacientes con y sin SM, con y sin obesidad, con y sin HTA, se determinaron con tablas de contingencia (Test de Chi<sup>2</sup>). Se usó el análisis de regresión logística simple y múltiple para estimar la OR (y su intervalo de confianza al 95%) de la asociación entre polimorfismo y desenlace agrupando a los portadores del alelo menor frente a la categoría de referencia, homocigoto para el alelo mayor. Para ajustar por las variables potencialmente confusoras se usó el análisis de regresión multivariada, ajustando por edad y género.

Los análisis de asociación de los polimorfismos con variables cuantitativas se realizaron estratificados por género, obesidad, DT2, dislipidemia y HTA *para detectar si había heterogeneidad en los resultados según estos factores*, en la determinación de la asociación con las variables de interés.

Para el análisis de la dieta 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 (≥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.

Para estudiar las interacciones gen\*ambiente, se probaron a partir de las variables dicotómicas ambientales (fumador/no fumador, sedentario/no sedentario, baja/media/alta adherencia DM, estatus catador: no catador/catador moderado/super-catador) y las interacciones gen\*gen que influyeran sobre las asociaciones entre los polimorfismos con las variables de interés. Las interacciones gen\*género, gen\*obesidad, gen\*DT2, gen\*hipercolesterolemia, gen\*hipoalfa, gen\*HTA, gen\*ambiente y gen\*gen, *se estimaron mediante el cálculo de la significación estadística del término de interacción por medio de modelos multivariados (ANCOVA) para calcular las interacciones*. Todos los valores de p fueron de dos colas. El nivel de significación se consideró con un valor de p<0,05.

## 3.2 Estudio PREDIMED

En el año 2003 comenzó el reclutamiento de participantes de edad avanzada y alto riesgo cardiovascular para realizar un ensayo clínico de prevención primaria con dieta mediterránea denominado PREDIMED (Martínez-González MA, 2010). PREDIMED es el acrónimo de PREvención con Dieta MEDiterránea, y es un estudio de intervención aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, financiado por el Instituto de Investigación Carlos III a través de distintas redes de investigación, CIBER y proyectos individuales. El objetivo de este estudio fue analizar los efectos sobre el riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores, de dos intervenciones dietéticas suplementadas con aceite de oliva virgen extra o frutos secos, comparado con el efecto de una dieta baja en todo tipo de grasa. Fue diseñado con el propósito de que proporcione evidencias de primer nivel sobre el efecto de la dieta mediterránea en la prevención primaria cardiovascular.

### 3.2.1 Selección de participantes

Para los fines de este trabajo, que fue analizar la percepción de sabores y preferencias alimentarias en población de alto riesgo cardiovascular, se eligió aleatoriamente una submuestra de 550 pacientes adultos mayores con síndrome metabólico, pertenecientes a la cohorte de estudio PREDIMED.

#### 3.2.1.1 Criterios de inclusión

Los pacientes de la cohorte PREDIMED son hombres de entre 55 y 80 años y mujeres de entre 60 y 80 años, sin ECV documentada, con diagnóstico de DT2 o que han cumplido con 3 o más de los siguientes factores de riesgo:

- ⊕ **Tabaquismo:** Fumadores de más de 1 cigarrillo al día. A efectos de criterio de inclusión en este estudio se consideran como fumadores aquellas personas que hayan dejado de fumar en el último año.
- ⊕ **Hipertensión arterial:** sujetos con presiones arteriales superiores o iguales a 140/90 mm Hg sin tratamiento o aquéllos que siguen tratamiento hipotensor independientemente de sus cifras tensionales.
- ⊕ **Hipercolesterolemia:** sujetos con cifras de LDL-colesterol superior a 160 mg/dl sin tratamiento o aquellos que siguen un tratamiento hipolipemiante independientemente de sus cifras de LDL-colesterol.

- ⊕ **Cifras de HDL-colesterol** superiores a 40 mg/dl, con o sin tratamiento hipolipemiante. En caso de HDL-colesterol superior a 60 mg/dl, se resta uno al número total de FR vascular.
- ⊕ **Sobrepeso u Obesidad:** IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup>.
- ⊕ **Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz** : familiares de primer orden varones menores de 55 años o mujeres menores de 65 años.

### 3.2.1.2 Criterios de exclusión

Fueron excluidos aquellos sujetos que no cumplieron con los requisitos del protocolo o que presentaron:

- ⊕ Dificultad para modificar sus hábitos alimentarios
- ⊕ Baja probabilidad de realizar cambios dietéticos, según el modelo de estados de cambio de Prozascka et al (1983)
- ⊕ Pacientes con IMC >35kg/m<sup>2</sup>
- ⊕ Sin residencia fija en últimos años o con imposibilidad de asistir a los controles semestrales
- ⊕ Imposibilidad de seguir la dieta mediterránea controlada
- ⊕ Antecedentes de hipersensibilidad, o alergia a componentes del aceite de oliva o de las nueces
- ⊕ Enfermedad grave que limite su capacidad de participación (intolerancia a grasas, psiquiátricas, neurológicas, endócrinas descompensadas, tumorales) o con esperanza de vida inferior a 1 año.
- ⊕ Pacientes institucionalizados, que no sean autónomos o no puedan mantenerse de pie
- ⊕ Enfermos alcohólicos crónicos o con adicción a drogas
- ⊕ Analfabetismo
- ⊕ Pacientes con fármacos en fase de investigación durante el último año
- ⊕ Enfermos inmunodeprimidos o con infección por VIH

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, y se redactó de acuerdo con la declaración de Helsinki.



### 3.2.1.3 Reclutamiento y recopilación de los datos

El periodo de inclusión de pacientes fue de enero del 2011 a febrero de 2012. Se contactó a los pacientes vía telefónica y se les dio cita en el centro de salud (al que le correspondía acudir de acuerdo su domicilio). Se les aplicó la prueba de sabores, así como un cuestionario sobre preferencias alimentarias y un cuestionario de 14 puntos de adherencia a dieta mediterránea. De los 550 pacientes a los primeros 50 solo se les aplicó la prueba para los sabores amargos (PTC y PROP), dulce y umami; y al resto se les aplicó para todos los sabores.

## 3.3 Estudio PESCANOVA

En los últimos años se ha producido un incremento alarmante de la obesidad/insulinorresistencia, especialmente en la población infanto-juvenil en España. Algunas de las recomendaciones alimentarias de prevención y tratamiento incluyen una menor ingesta de grasa total, así como una disminución importante de grasa saturada y ácidos grasos *trans*, incremento en las grasas mono y poli-insaturadas de la serie omega 3, junto a una mayor ingesta de fibra y un mayor aporte de frutas, verduras y hortalizas. En este contexto, y dado que España es un país de elevado consumo de pescado, es de gran interés la contribución del pescado -tanto azul como blanco- en la alimentación de la población; el primero por su riqueza en ácidos grasos omega 3 y el segundo por su bajo contenido en grasa saturada, su digestibilidad y la calidad proteica. Asimismo, el pescado magro es muy rico en vitaminas del grupo B y otras vitaminas antioxidantes, y contiene cantidades importantes de Yodo, Zinc Magnesio y Selenio superiores a las de la carne.

En este contexto se realizó un ensayo clínico aleatorizado, cruzado y abierto, multicéntrico y de ámbito nacional, que fue coordinado por el Instituto de Salud Carlos III y el Ministerio de Ciencia e Innovación y patrocinado por Pescanova Alimentación S.A., bajo la coordinación técnica del CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), que llevó por nombre: "ESTUDIO DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL PARA LA EVALUACIÓN DE LOS BENEFICIOS SOBRE LA SALUD DERIVADOS DEL CONSUMO DE MERLUZA EN POBLACIÓN CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR". Dado el carácter multicéntrico del estudio y la posibilidad de subanálisis centrados en las variables secundarias del estudio, se calculó un tamaño muestral total de 250 pacientes en los diferentes centros.

Nuestro centro contribuyó con 20 pacientes, que son los que se describirán a continuación.

El estudio consistió en una intervención nutricional que incluyó un período de intervención y otro de control en pacientes con síndrome metabólico y alto riesgo cardiovascular. El objetivo fundamental del estudio fue sustituir una de las comidas al día por un alimento de bajo contenido en grasa, pescado blanco (merluza) y medir el efecto en las principales variables metabólicas, principalmente sobre las concentraciones séricas de triglicéridos, cHDL, cLDL, colesterol; así como la expresión génica en sangre de genes asociados al metabolismo de lípidos y glucosa.

### 3.3.1 Selección de participantes

Se incluyeron 20 pacientes españoles (caucásicos) con diagnóstico de síndrome metabólico, ambos géneros, con edades comprendidas entre los 39 y los 65 años. Los pacientes fueron reclutados en la consulta externa del Centro de Salud de Xirivella. Se explicó detalladamente el proyecto, y una vez que aceptaron voluntariamente a participar, se procedió a la firma del consentimiento informado.

#### 3.3.1.1 Criterios de inclusión

Se valoró la presencia de síndrome metabólico en base a los criterios del ATP-III 2004, según el cual se deben cumplir al menos 3 de los siguientes parámetros:

- ⊕ Obesidad central: perímetro de cintura >102cm en varones y >88cm en mujeres.
- ⊕ Hipertrigliceridemia: Triglicéridos  $\geq 150$ mg/dL ( $\geq 1,7$ mmol/L), o en tratamiento hipolipemiente.
- ⊕ Hipoalfalipoproteinemia: HDL <40mg/dL (< 1,1 mmol/L) en varones y <50mg/dL (1,3 mmol/L) en mujeres.
- ⊕ Hipertensión arterial: Presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg o presión arterial diastólica  $\geq 85$  mmHg, o con tratamiento antihipertensivo.
- ⊕ Glucemia plasmática basal  $\geq 100$ mg/dL ( $\geq 5,6$  mmol/L), o DT2 diagnosticada y/o en tratamiento hipoglucémico.

### 3.3.1.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos sujetos que al realizar una historia clínica exhaustiva presentaran:

- ⊕ Antecedentes de alergia al pescado o antecedentes de infección por Anisakis.
- ⊕ Insuficiencia renal crónica, aclaramiento > 30ml/min.
- ⊕ Psicopatía crónica
- ⊕ Malignidad
- ⊕ Estar en tratamiento con fibratos

### 3.3.1.3 Reclutamiento

Los pacientes fueron informados de las características del estudio y del hecho de ser sus propios controles en la intervención. Una vez firmado el consentimiento informado, los pacientes entraron en un período de homogeneización de 1 semana, durante la cual fueron adiestrados en las normas básicas de una dieta equilibrada, con la intención de garantizar la exclusión de falsos diagnósticos. A partir de dicho tiempo, son asignados a la intervención objeto del estudio o al período control según aleatorización previa. Durante el estudio todos los sujetos continuaron con las indicaciones médicas y medicación prescritas por el equipo clínico responsable de la atención de cada paciente, excepto las comentadas propias de cada período de intervención. Todo el adiestramiento e información del paciente fue encaminado a que la única modificación introducida fuera el consumo de pescado blanco (Merluza Pescanova), o la abstinencia de consumo de pescado alguno. En los restantes elementos de la dieta y dentro de las recomendaciones generales de una dieta equilibrada, se buscó mantener la espontaneidad en la elección alimentaria para evitar sesgos de observación que pudieran interferir en el estudio.

### 3.3.1.4 Intervención

Durante todo el estudio, los sujetos debieron abstenerse de cualquier consumo de pescado que no fuese establecido en el plan de intervención y solo consumieron la cantidad correspondiente definida y controlada por el investigador según el grupo asignado. La duración de la intervención nutricional fue de 17 semanas:

- ◆ *1 semana de dieta de homogenización.* Se dio adiestramiento dietético basado en normas generales sobre dieta equilibrada, de manera que el paciente no modificara su dieta más que por la inclusión de pescado. Este adiestramiento incluyó el conocimiento de los macronutrientes, los grupos alimentarios y la frecuencia de consumo recomendada de los alimentos de cada grupo. Se acompañó de listados de alimentos de cada grupo, de una manera genérica.
- ◆ *Período control:* Tuvo una duración de 8 semanas donde el paciente consumía 0 raciones de pescado/semana. Se motivaba a que los pacientes siguiesen con las normas alimentarias básicas de una dieta equilibrada, con la excepción de que no podían consumir pescado. Durante este período se suministró al paciente un listado de todos los alimentos que no podía consumir, para reforzar la información.
- ◆ *Período de intervención:* Tuvo una duración de 8 semanas donde el paciente consumía 7 raciones de MERLUZA/semana (100 gr consumo/día), junto con sugerencias de cómo cocinar el alimento. Se motivaba a que los pacientes siguiesen con las normas alimentarias básicas de una dieta equilibrada. Se controló el apego a la maniobra por medio de encuestas telefónicas. Se adiestró al paciente para que no modificara sustancialmente, la actividad física habitual, a lo largo de todo el período de estudio.

### 3.3.1.5 Recopilación de los datos

Se dispuso permanentemente de un registro de datos clínicos actualizado, donde se correlacionen el número de historia clínica, el número de registro de entrada en el servicio y los códigos de etiquetado de las muestras clínicas. La variable principal fue la concentración sérica de triglicéridos; las variables secundarias fueron glucosa, ácido úrico, urea, TGO, TGP, GGT, insulina, HOMA-IR, colesterol total, cHDL, cLDL, así como los otros componentes individuales del síndrome metabólico (peso, circunferencia de cintura, tensión arterial).

Se contó con un formulario (CRD) por paciente que incluía: a) Cumplimentar Hoja de Intervención, b) Consentimiento informado firmado, c) datos basales pre-intervención, d) criterios de elegibilidad (inclusión/exclusión). Durante la primera visita se evaluó el consumo promedio anual de alimentos con el Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA), recordatorio de 24 hrs., cuestionario de adherencia a dieta mediterránea de 14 puntos, cuestionario de

consumo de alcohol, cuestionario de actividad física (cuestionario modificado de Minnesota), antropometría (peso, estatura, circunferencia de cintura) e índices calculados (IMC), medición de tensión arterial y evaluación de la composición corporal (bioimpedancia).

En la visita 2 se realizó el cambio en la intervención, de manera que aquellos pacientes que pertenecían al grupo de consumo de pescado pasaron al grupo control (sin pescado) y viceversa. En esta visita se realizaron: recordatorio de 24 hrs, cuestionario de adherencia a dieta mediterránea, antropometría, analítica, medición de tensión arterial y evaluación de la composición corporal (bioimpedancia).

En la visita 3 (finalización del estudio) se evaluaron los mismos datos y se realizaron las mismas maniobras que en la visita 2. Todos los instrumentos utilizados en este estudio se han descrito previamente en el apartado de material y métodos del estudio OBENUTIC.

#### **3.3.1.6 Manipulación de muestras biológicas**

La extracción por venopunción de muestras de sangre se llevó a cabo al inicio de cada período de la intervención (semana 0, 10 y 18), que se utilizaron para realizar las determinaciones analíticas y para el estudio de genes relacionados con las variables del estudio. Las muestras fueron congeladas a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta la realización de las determinaciones hormonales y genéticas. Serán almacenadas al menos 10 años en la colección de muestras del CIBERobn, con la intención de poder realizar otros análisis en el futuro, siempre bajo el marco de este estudio, por lo que serán tratados con la máxima confidencialidad, manteniendo siempre en total anonimato la relación de la muestra con el paciente, dado que serán codificadas, y destruido el vínculo de la muestra con los datos personales a partir del año 5, siguiendo la Ley Orgánica 14/2007, de 3 de julio de Investigación Biomédica. El código de paciente (ID Number) está compuesto por el número de centro + el número de paciente (ejemplo 22-35).

##### **3.3.1.6.1 Material y Obtención de muestras**

La sangre se extrajo en 3 tubos de plástico de 4 ml con EDTA como aditivo (tapa violeta), en 2 tubos de 4 ml con gel separador (tapa roja), 1 tubo amarillo de 8ml con gel separador. Las muestras se mantuvieron 15 min a temperatura ambiente y posteriormente se guardaron en nevera a  $4^{\circ}$  hasta su procesamiento.

El etilen diamino tetracético (EDTA), es un quelante de iones  $Mg^{2+}$ , que inhibe a las nucleasas y minimiza la degradación de ácidos nucleicos durante el procesamiento de las muestras sanguíneas. Un tubo de sangre con EDTA se almacenaba en la nevera hasta el día en que se hacía la extracción de ADN. Se recogieron 2 alícuotas de 1,5 y 1,0 ml de sangre total en tubos eppendorf de 2 ml, se almacenaron en el congelador a  $-20^{\circ}C$  grados para reserva. Con el otro tubo de sangre con EDTA, se realizó la extracción de leucocitos, por el método de sedimentación para la obtención de RNA, para los estudios de expresión génica.

### 3.3.1.6.1.1 Fraccionamiento de alícuotas

Un tubo con EDTA y el amarillo con gel, se centrifugaron durante 10 minutos a 2500 rpm, para la obtención de plasma y suero, respectivamente. El sobrenadante de ambos tubos se fraccionó en 10 alícuotas: 5 de 0,5 ml y 5 de 0,2 ml en tubos crioviales de 2 ml (plasma con tapa blanca y suero con tapa verde) etiquetados previamente con la clave de identificación del paciente, y se acomodaron las alícuotas en cajas blancas (Figura 3.9), anotando en la hoja de registro la forma en que están acomodadas y la cantidad de cada una, por ejemplo plasma ( $P_{200}$ ) y suero ( $S_{500}$ ). Se almacenaron en un ultracongelador vertical a una temperatura de  $-80^{\circ}$  para su conservación y análisis posterior.

Fecha: 19/05/10	Visita No. 1							CAJA 32			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
013522/A	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	A
B	$S_{500}$	$S_{500}$	$S_{500}$	$S_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	B
013523/C	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{500}$	☺	$S_{500}$	$S_{500}$	$S_{500}$	C
D	$S_{500}$	$S_{500}$	$S_{300}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	D
013524/E	$P_{300}$	$P_{200}$	$P_{500}$	☺	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	E
F	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{500}$	$S_{500}$	$S_{500}$	$S_{500}$	$S_{500}$	$P_{200}$	F
G	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{500}$	G
013525/H	$P_{500}$	$P_{500}$	$P_{500}$	☺	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	H
I	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{200}$	$S_{500}$	$S_{500}$	$S_{500}$	$S_{500}$	$P_{200}$	$P_{200}$	I
J	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	$P_{200}$	☺	☺	☺	J
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Figura 3.9 Hoja de registro de alícuotas de plasma y suero proyecto Pescanova.

### 3.3.1.7 Análisis bioquímico

Los tubos con tapa roja, eran llevados al laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valencia, para la determinación de los parámetros bioquímicos (química sanguínea, enzimas hepáticas, perfil de lípidos e insulina). Los métodos con los que se procesaron se mencionaron en la sección de material y método del estudio OBENUTIC.

### 3.3.1.8 Análisis de expresión génica

Se estudiaron los niveles de expresión génica en sangre periférica de los genes POLK (*polimerasa kappa ligadora de ácidos nucleicos*) y MLXIPL (proteína de interacción MLX) en todos los pacientes en cada una de las visitas. **Gen POLK**. La integridad del material genético en las células a menudo se daña por agentes internos o externos y se producen lesiones que podrían perjudicar la adecuada replicación del mismo. El Gen POLK es un miembro de la familia Y de las ADN-polimerasas que tiene como función permitir la continuidad de la horquilla de replicación del ADN dañado. **Gen MLXIPL** codifica un factor de transcripción que tiene un papel fundamental en la utilización de la glucosa y el almacenamiento de energía (Uyeda K et al, 2006). Participa en la transcripción de genes implicados en la glucólisis, lipólisis, síntesis de triglicéridos y cLDL (Boergesen M, et al. 2011).

Para la extracción de ARN total se utilizó el método descrito por Chomczynski y Sacchi (1987). El primer paso en el protocolo de aislamiento de ARN consiste en provocar la lisis celular dentro de un ambiente químico que desnaturalice/elimine las ribonucleasas durante el proceso de extracción.

#### 3.3.1.8.1 Extracción con Trizol

El reactivo TRIzol® es una solución monofásica de isotiocianato de guanidina y fenol que sirve para aislar el ARN total de células y tejidos. Durante la homogeneización de la muestra o la lisis, el TRIzol® mantiene la integridad del ARN, mientras que lisa las células y disuelve los componentes celulares (desnaturaliza las proteínas, rompe la membrana plasmática y separa el ARN ribosomal).

### 3.3.1.8.2 Transcripción reversa (RT)

Una vez aislado el ARN se procedió a la síntesis del ADN complementario (ADNc) que sirvió como molde en la reacción de PCR. Se utilizó el *High Capacity RNA-to-cDNA Master Mix*<sup>®</sup> de Applied Biosystems (que contenía cebadores desoxirribonucleótidos trifosfato (dATP, dCTP, dGTP y dTTP), MgCl<sub>2</sub>, proteína recombinante inhibidora de RNasa, transcriptasa reversa, primers oligo (dT) y estabilizadores). Se partió de 0,3 ug del ARN total, se añadieron 4 uL de Master MixRT y agua deionizada, para obtener un volumen final de 20 uL. La PCR se realizó en 3 etapas, primero 5 min a 25°C, seguidos de un ciclo de 30 min a 42°C, finalmente se realizó una incubación de 5 min a 85°C para inactivar la retrotranscriptasa. La transcripción reversa se realizó en un termociclador a tiempo real de ABI prism (PCR 7900 HT Fast Real Time Sequence Detection System de Applied Biosystem).

### 3.3.1.8.3 Realización de la PCR cuantitativa

Una vez obtenido el cDNA, se realizó la PCR cuantitativa con el fin de determinar las posibles diferencias en la expresión de los genes seleccionados, usando un termociclador a tiempo real de ABI PRISM<sup>®</sup> (PCR 7900 HT Fast Real Time Sequence Detection System de Applied Biosystem). Todas las amplificaciones se efectuaron en un volumen final por muestra de 10 uL (9uL de la mezcla y 1 uL de cDNA). La mezcla de reacción estuvo compuesta por 3,5 uL de agua bidestilada, 5 uL de Master Mix, 0,5 uL de *Taqman*<sup>®</sup> *Gene Expression Assays* (sonda del gen) y el cDNA para cada muestra. Las reacciones se realizaron en placas de 96 pocillos (Microamp<sup>®</sup> Optical 96-well Reaction Plate, Applied Biosystems). Una vez cargada la placa se cubrió con un adhesivo y se colocó en el bloque térmico del sistema de detección del termociclador. Se realiza la programación de la amplificación con el programa SDS 2.3. Las condiciones de la PCR a tiempo real según el protocolo estándar fueron: 2 min a 50°C, seguidos de 10 min a 95°C, y por último, se sometieron a 40 ciclos de desnaturalización 15 seg a 95°C, y de 1 min a 60°C de hibridación/extensión. Se usó el software RQ Manager para su análisis.

### 3.3.1.8.4 Cuantificación de los resultados

La reacción de PCR a tiempo real se basa en el ciclo en el que se detecta la amplificación de un determinado producto. Cuantas más copias del gen de interés hubiera inicialmente, antes se detectará un incremento de la fluorescencia. El parámetro Ct (ciclo umbral o "threshold cycle") se define como el ciclo en el que



la fluorescencia supera el umbral fijado y éste será el parámetro que permita realizar la cuantificación. La medida de la expresión génica por medio de RT-PCR es una cuantificación relativa, que compara entre las distintas muestras la expresión de un gen objeto de estudio, respecto a la expresión de un gen constitutivo cuya expresión no varía en las condiciones del experimento, este se denomina “control endógeno” o “housekeeping”. Es lo que se denomina como normalización de la expresión del gen específico, o normalizar respecto a la diferente concentración de RNA total de las muestras, ya que si la cantidad de control endógeno varía, será debido a cambios en la cantidad de RNA total empleado en la síntesis de cDNA, y no a cambios en su expresión. Para nuestro estudio se eligió el gen 18S como control endógeno. En cuanto a la cuantificación, se comparan directamente los Cts del gen testado y el gen de referencia (DCt) de cada muestra, y posteriormente se comparan los DCt de las muestras experimentales con respecto a la muestra control.

### 3.3.2 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los 3 estudios se llevaron a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la declaración de Helsinki y siguiendo las recomendaciones de Buena Práctica Clínica de la Comunidad Europea. Tanto el estudio OBENITIC como PREDIMED fueron sometidos a valoración y obtuvieron la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de Valencia. El estudio PESCANOVA se sometió al comité de ética del Hospital Ramón y Cajal (número de protocolo 33UT08011). Antes del comienzo de cumplimentación de los cuestionarios se explicó detalladamente las características y naturaleza del estudio así como de los objetivos que pretendía abordar y se pidió la conformidad previa y la participación voluntaria. En lo referente a la protección de datos se ha seguido lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre. Se generaron bases de datos que no contienen identificación específica del paciente salvo la recogida en un código numérico junto a la fecha de cumplimentación, así se les aseguró el anonimato y la confidencialidad de las respuestas.

El contenido de los cuestionarios de recogida de datos así es protegido de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación, por lo tanto la información generada es estrictamente confidencial (Martín, 2007).

4

## RESULTADOS

La primera parte de los resultados describirán los datos sociodemográficos, clínicos y antropométricos. La segunda parte abordará la prevalencia de los componentes de síndrome metabólico y estilos de vida, que incluyen aspectos ligados a la actividad física, consumo de tabaco y bebidas alcohólicas y finalmente, el análisis cuantitativo y cualitativo de la dieta. En la tercera parte se mostrarán los resultados del análisis de los polimorfismos de genes estudiados, su prevalencia y su asociación a diferentes fenotipos intermedios y el análisis de interacciones gen\*gen y gen\*ambiente. En ese orden se describirán, primero los relativos a la muestra de pacientes OBENUTIC, luego PREDIMED y finalmente PESCANOVA.

### 4.1 Resultados del estudio en población adulta (OBENUTIC)

#### 4.1.1 Características generales de la población estudiada

En esta submuestra del estudio OBENUTIC se incluyeron un total de 332 pacientes reclutados en la sede de la Universidad de Valencia.

##### 4.1.1.1 Características sociodemográficas

Se incluyeron un total de 332 individuos, 124 varones (37%) y 208 mujeres (63%). El rango de edad estuvo entre 18 y 60 años. La media de edad fue de  $39,3 \pm 11,2$  años, sin diferencias entre género ( $p=0,56$ ). En relación al estado civil, la mitad de la muestra es casada y el resto se divide entre solteros, divorciados y viudos, sin diferencias en el género. En cuanto al nivel máximo de estudios se observó que el 13,4% tenían estudios primarios, 31,3% bachillerato, el 30,4% diplomatura y el 24,3% estudios universitarios; no hubo diferencias entre hombres y mujeres. De la población total la mayoría fue de origen caucásico, 16 pacientes fueron de origen amerindio (de países como Perú, Colombia, Ecuador) y 4 pacientes de origen árabe (Marruecos).

El 41% de la población realiza actividades de tipo administrativo, 13% trabaja en servicios (ventas, protección, restauración), técnicos de apoyo y trabajos no

cualificados suman el 16,7%, y 11% para el sector científico-intelectual. El resto de las actividades laborales se reparte entre población en paro (7,7%), estudiantes (7%) y trabajo en el hogar (5,4%).

#### 4.1.1.2 Parámetros antropométricos y clínicos

Las principales características antropométricas, clínicas y bioquímicas para el total de la población, y por género se muestran en la Tabla 4.1. Los hombres presentan peso, circunferencia de cintura y tensión arterial sistólica más altos que las mujeres ( $p < 0,001$  en los 3 casos), así como mayores niveles de glucosa ( $p=0,014$ ), triglicéridos ( $p=0,035$ ), creatinina, ácido úrico y relación CT/cHDL; estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, observamos que los valores de frecuencia cardíaca ( $74 \pm 10$  vs  $67 \pm 13$   $p < 0,001$ ) y cHDL ( $64 \pm 13,5$  vs  $55 \pm 12,4$   $p < 0,001$ ) son mayores en el grupo de mujeres que en el de hombres. No se observaron diferencias en los valores de índice de masa corporal, tensión arterial diastólica, colesterol total y cLDL.

**Tabla 4.1 Características antropométricas y clínicas de la población total comparada por género.**

Variable	Población total (n=332)	Hombres (n=124)	Mujeres (n=208)	p
	Media $\pm$ DS	Media $\pm$ DS	Media $\pm$ DS	
Edad (años)	39.3 $\pm$ 11.2	39 $\pm$ 9.7	39.6 $\pm$ 12.0	>0.05
Peso (kg)	73.5 $\pm$ 15	83.0 $\pm$ 13.0	67.9 $\pm$ 14.3	<0.001*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26 $\pm$ 5.0	26.7 $\pm$ 4.0	25.7 $\pm$ 5.3	0.067
CC (cm)	90 $\pm$ 12	94 $\pm$ 12	88 $\pm$ 12	<0.001*
TAS (mmHg)	124 $\pm$ 16	130 $\pm$ 15	120 $\pm$ 16	<0.001*
TAD (mmHg)	76 $\pm$ 10	77 $\pm$ 11	76 $\pm$ 10	>0.05
FC (lat/min)	71 $\pm$ 12	67 $\pm$ 13	74 $\pm$ 10	<0.001*
Glucosa (mg/dl)	93 $\pm$ 17	96 $\pm$ 24	91 $\pm$ 12	0.014*
Creatinina	0.77 $\pm$ 0.16	0.92 $\pm$ 0.12	0.67 $\pm$ 0.95	<0.001*
Acido úrico	5.0 $\pm$ 2.6	5.7 $\pm$ 1.0	4.6 $\pm$ 3.2	0.001*
CT (mg/dl)	200 $\pm$ 38	197 $\pm$ 36	203 $\pm$ 39	0.152
Triglicéridos	110 $\pm$ 65	120 $\pm$ 79	104 $\pm$ 54	0.035*
cHDL (mg/dl)	60 $\pm$ 13	55 $\pm$ 12.4	64 $\pm$ 13.5	<0.001*
cLDL (mg/dl)	126 $\pm$ 30	127 $\pm$ 30	125 $\pm$ 31	>0.05
Ratio CT/cHDL	3.4 $\pm$ 0.9	3.7 $\pm$ 1.0	3.2 $\pm$ 0.9	<0.001*

IMC índice de masa corporal, CC: circunferencia de cintura, TAS presión arterial sistólica, TAD presión arterial diastólica, FC: frecuencia cardíaca, CT: colesterol total, cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad, cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad. \*p valor <0,05 para comparación de medias con t Student.

#### 4.1.1.3 Actividad física

En relación a la actividad física, el 32.6% refiere no realizar ningún tipo de actividad física vs el 68.4% ( $p < 0.001$ ); en aquellos que realizaban ejercicio, el tiempo promedio dedicado por semana fue de 71.8 min/sem; los hombres dedican más tiempo a hacer ejercicio que las mujeres ( $84.2 \pm 53.8$  min/sem vs  $64.6 \pm 44.7$  min/sem) ( $p = 0.001$ ) (Figura 4.1). De igual manera los hombres entrenan más días a la semana que las mujeres ( $3.6 \pm 1.6$  y  $3.0 \pm 1.4$  número de días/sem, respectivamente,  $p = 0.007$ ).

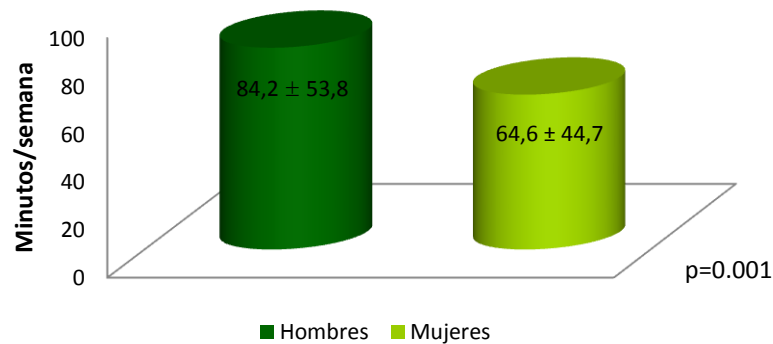


Figura 4.1 Promedio de tiempo dedicado a realizar ejercicio físico (min/sem)

Las actividades deportivas más frecuentes fueron natación, correr, bicicleta, caminar, levantamiento de pesas y triatlón. El 20% de los participantes desarrollaron otras actividades deportivas (aquaerobics, esquí, fútbol, patinaje, entre otras) (Figura 4.2).

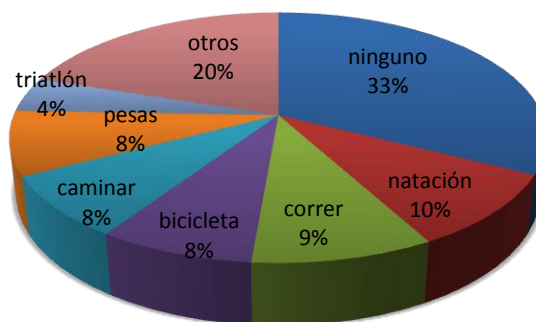


Figura 4.2 Actividades físicas más frecuentes en la población total

Nuestros resultados muestran que el 34% de la población (n=107) no camina al menos 20 minutos por día, mientras que el 65% (n=206) sí lo hace; no se observaron diferencias significativas por género ( $p>0.05$ ) (Figura 4.3). Se nota que de aquellos que sí caminan 20 minutos/día, la mayoría son mujeres (61%) ( $p<0.001$ ).

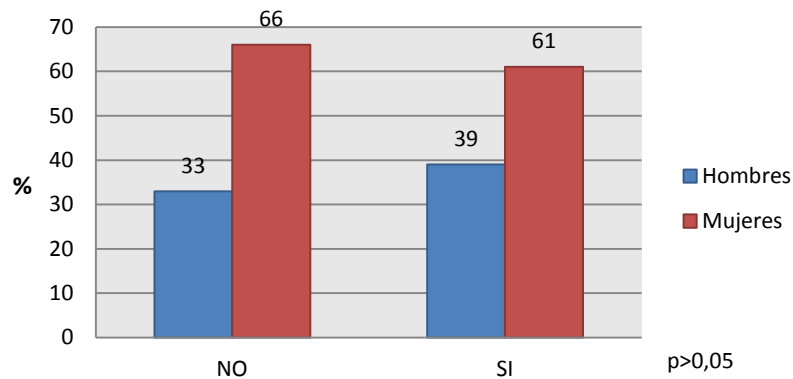


Figura 4.3 Porcentaje de sujetos que realizan al menos 20 minutos de caminata al día por género

Al cuantificar la actividad física en equivalentes metabólicos (MET's) observamos que hay grandes diferencias en el promedio entre hombres y mujeres, así como una gran variabilidad entre la población total en cuanto al volumen de ejercicio realizado, como se observa en la Figura 4.4.

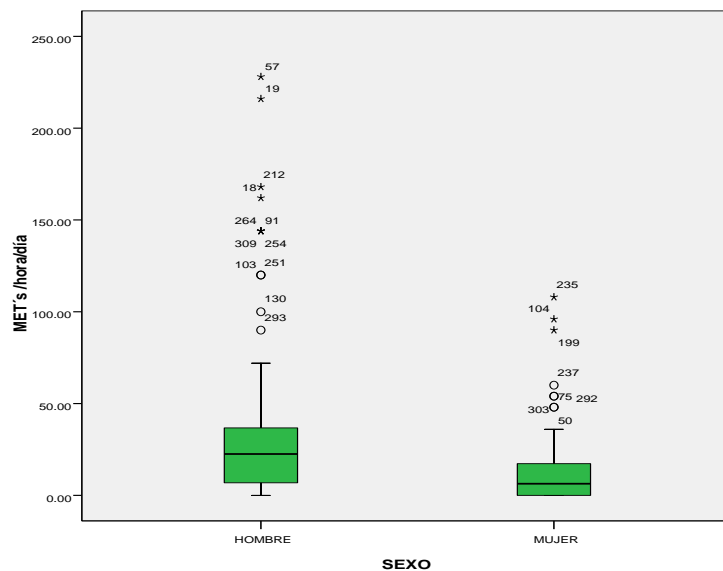


Figura 4.4 Promedio de actividad física (MET's/sem) entre hombres y mujeres

De acuerdo a este análisis, el 36.7% de la población no realiza ejercicio, de estos el 27% son mujeres y el 9% son hombres. En la Tabla 4.2 figuran los promedios de gasto energético por actividad física por género, se nota que el promedio general es alto, debido probablemente a la media de MET's en los hombres (con un gasto alto), y a que la edad promedio de la población fue de 39 años, que es el rango de edad donde se observa la mayor actividad física.

**Tabla 4.2 Promedio de actividad física en equivalentes metabólicos por género**

	Total (n=332)		Hombres (n=124)		Mujeres(n=208)		
	Media±DE	IC	Media±DE	IC	Media±DE	IC	p
<b>METS</b>	19±31	15-22	33.45±43	25-41	10.57±15	8-12	<0.001

*MET's equivalentes metabólicos (hr/semana). P<0.05 con prueba de T de Student*

Al analizar por grupos de edad, notamos cómo con el paso del tiempo la tendencia de la población es ir disminuyendo la actividad física. Las diferencias son significativas para los 4 grupos de edad, entre hombres y mujeres (Tabla 4.3). Observamos que a partir de los 40 años el gasto energético por ejercicio disminuye en ambos géneros (Figura 4.5).

**Tabla 4.3 Promedio de actividad física en equivalentes metabólicos por género y por grupos de edad.**

Categorías de edad	Total		HOMBRE		MUJER		p
	n	Media±DE	n	Media±DE	n	Media±DE	
<b>18-28 años</b>	64	20.8±34.4	16	42.3±61.6	48	13.6±12.9	<0.001
<b>29-39 años</b>	109	30.1±40.4	57	42.2±48.0	52	16.7±24.2	<0.001
<b>40-49 años</b>	77	13.8±22.6	25	28.0±33.2	52	7.0±9.8	<0.001
<b>50-60 años</b>	82	8.08±10.9	26	13.7±14.5	56	5.4±7.6	<0.001
Total	332	19.1±31.3	124	33.4±43.6	208	10.5±15.6	<0.001

*MET's equivalentes metabólicos (hr/semana). P<0.05 con prueba de ANOVA*

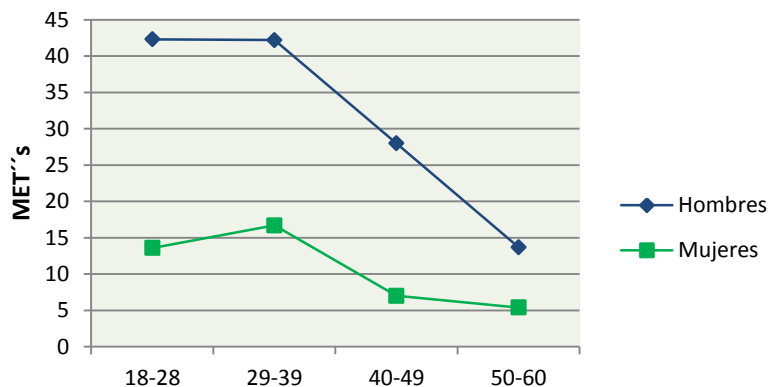


Figura 4.5 Actividad física por rangos de edad por género

#### 4.1.1.4 Consumo de tabaco

En relación al hábito tabáquico encontramos que el 23% (n=78) de los sujetos son fumadores actuales, el 27% son exfumadores (n=92) y el 50% de la muestra reportaron no haber fumado nunca (n=164) ( $p>0.05$ ) (Figura 4.6).

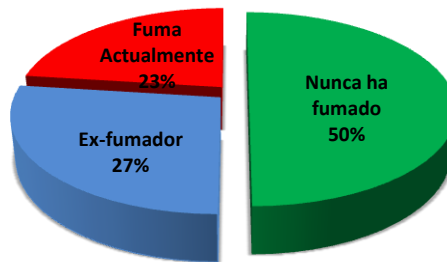


Figura 4.6 Estatus tabáquico de la población total

De los fumadores, el 19% eran hombres y el 26% mujeres ( $p=0.200$ ) el consumo promedio al día de cigarrillos fue de  $13\pm 9$ , con un mínimo de 2 y un máximo de 40; y no hubo diferencias por género ( $p>0.05$ ), al igual que en el promedio de número de años que llevaban fumando ( $17\pm 11$  años).

#### 4.1.1.5 Consumo de alcohol

Casi la tercera parte de la población total reportó no consumir alcohol entre semana (32%), el resto de la población (68%) consumía alcohol a lo largo de la semana con diversos grados de ingesta, sin embargo encontramos que el consumo de alcohol aumentaba durante el fin de semana un 12% en aquellos que no bebían entre semana.

El promedio ponderado de consumo de alcohol semanal (gramos/día) en la muestra total fue de  $10.0\pm 9.4$ g/d (rango 0-52g/d), y de  $12.5\pm 10.6$  g/d (IC 10-14) en hombres y de  $8.49\pm 8.25$  g/d (IC 7-9) en mujeres ( $p<0.001$ ) (Figura 4.7).

El consumo de alcohol promedio, en la población total entre semana, fue de  $4.64\pm 7.6$  g/d (rango 0-45.32 g/d), hombres  $6.97\pm 9.47$  g/d y en las mujeres  $3.25\pm 5.95$  g/d ( $p<0.001$ ). Si consideramos solo el fin de semana, el consumo aumenta considerablemente a  $20.76\pm 19.7$ g/d en la muestra total (rango 0-

110g/d), en los hombres de  $23.63 \pm 22.5$  g/d y en las mujeres de  $18.98 \pm 17.7$ g/d ( $p=0.039$ ).

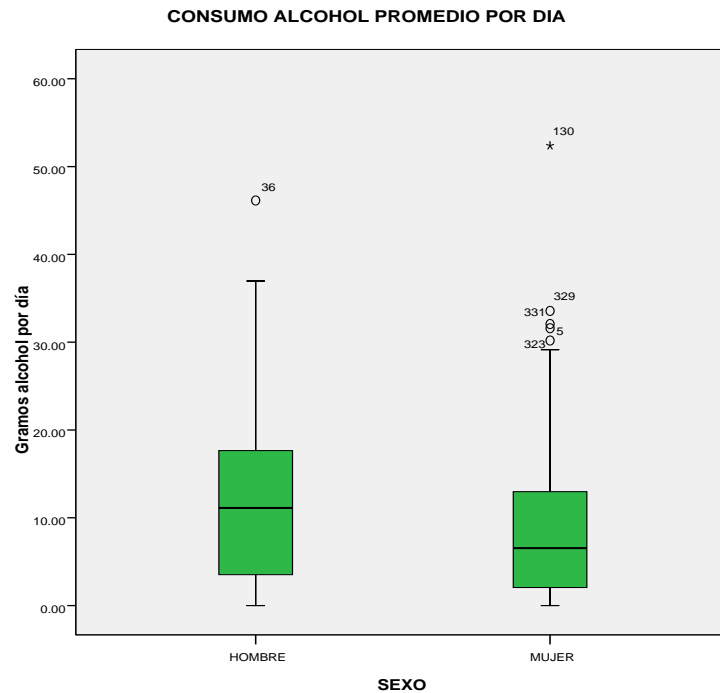


Figura 4.7 Consumo promedio de alcohol por día por género.

La bebida más consumida entre semana fue la cerveza (60%), seguida por el vino tinto (35%). Durante los fines de semana el consumo de la primera se ve disminuido a la mitad, seguramente sustituido por otras bebidas, mientras que el de vino tinto aumenta a 53%.

En la Tabla 4.4 se observa el consumo de alcohol en gramos por día (g/d), de las diferentes bebidas alcohólicas, tanto en población total como distribuida por género entre semana (Figura 4.8).



Tabla 4.4 Consumo de bebidas alcohólicas entre semana (gr/alcohol) por género.				
	Total n=332	Hombre n=124	Mujer n=208	
	Media±DE	Media±DE	Media±DE	p
1 caña de cerveza	2.46±4.71	3.95±6.14	1.56±3.30	<0,001*
1 vaso de vino blanco	0.343±1.19	0.377±1.474	0.323±0.99	0,687
1 vaso de vino tinto	1.226±3.79	1.492±4.54	1.06±3.27	0,325
1 copa champán	0.0748±0.62	0.0633±0.589	0.0817±0.64	0,796
1 carajillo	0.1458±1.29	0.3673±2.09	0.0137±1.56	0,016
1 copa de coñac	0.0649±0.89	0.1694±1.46	0.0025±0.36	0,102
1 vaso de whisky	0.0929±0.58	0.1948±0.893	0.0321±0.259	0,014*
1 vaso cubalibre (ron/ginebra)	0.1657±0.796	0.2708±1.21	0.1030±0.351	0,063
1 copa de anis	0.005±0.44	0.0099±0.65	0.0022±0.022	0,127
1 copa de cazalla	0.0024±0.025	0.0043±0.033	0.0013±0.018	0,293
1 martini	0.051±0.202	0.0597±0.2312	0.0466±0.184	0,507
1 copa de vermut	0.0132±0.076	0.0137±0.081	0.0129±0.073	0,929

\*P<0,05 prueba ANOVA

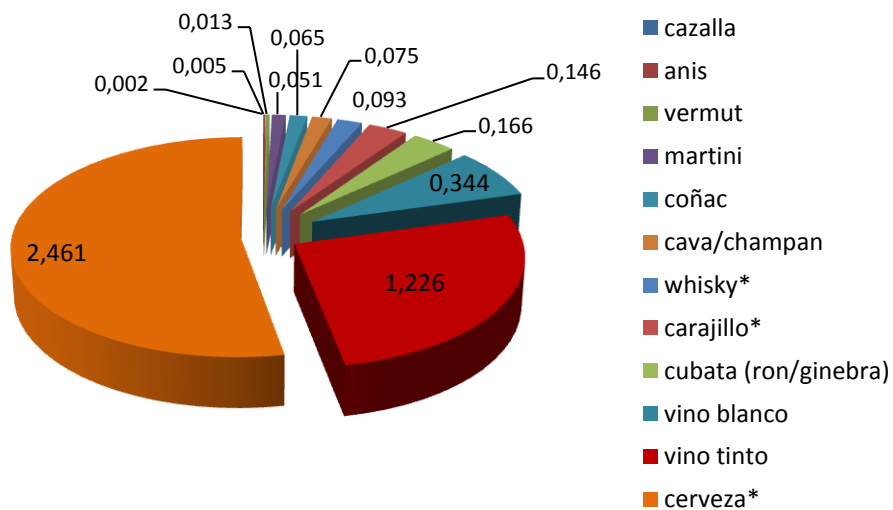


Figura 4.8 Consumo promedio de bebidas alcohólicas entre semana (g/alcohol día)

Durante el fin de semana se observa un aumento significativo en el consumo de todas las bebidas alcohólicas, pero especialmente de cerveza, de vino blanco y tinto, cava y cubalibre. En la Tabla 4.5 se observa el consumo de alcohol, de las diferentes bebidas alcohólicas, tanto en población total como por género durante el fin de semana (Figura 4.9).

Tabla 4.5 Consumo de bebidas alcohólicas durante el fin de semana (g/día) por género en la población total OBENUTIC

	Total n=332	Hombre n=124	Mujer n=208	p
	Media±DE	Media±DE	Media±DE	
1 caña de cerveza	6.57±6.39	7.88±6.8	5.79±6.01	0,004*
1 vaso de vino blanco	2.00±3.87	1.54±3.57	2.27±4.02	0,096
1 vaso de vino tinto	4.38±5.6	4.97±5.81	4.03±5.51	0.141
1 copa champán	1.17±3.28	0.98±3.18	1.28±3.35	0,426
1 carajillo	0.206±1.08	0.048±1.65	0.0412±0.41	<0,001*
1 copa de coñac	0.0826±0.91	0.1659±1.37	0.0330±0.47	>0,203
1 vaso de whisky	0.7643±3.43	1.4380±5.04	0.3627±1.8	0,006*
1 vaso cubalibre (ron/ginebra)	4.70±9.05	5.6±9.4	4.15±8.81	0,148
1 copa de anís	0.0813±0.58	0.0968±0.65	0.0721±0.54	>0,713
1 copa de cazalla	0.0413±0.37	0.0277±0.30	0.0495±0.409	>0,609
1 martini	0.5810±2.12	0.3733±1.66	0.7048±2.35	>0,170
1 copa de vermut	0.1549±0.86	0.0346±0.384	0.226±1.04	0,051

\*P<0,05 prueba ANOVA

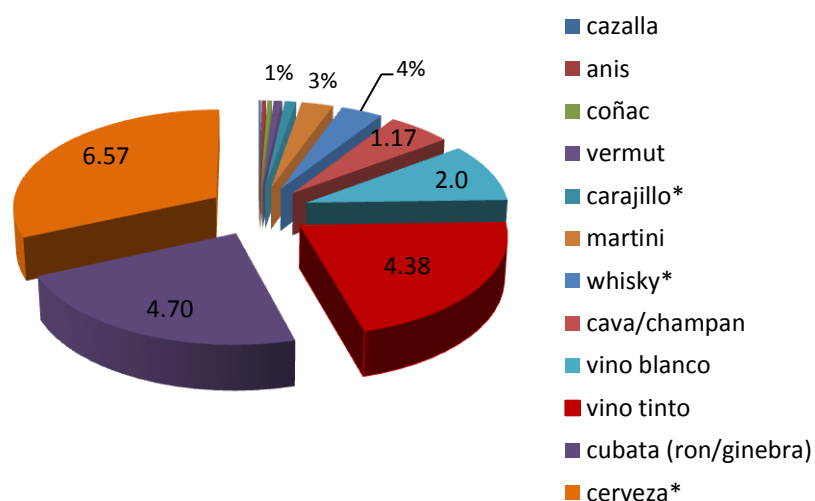


Figura 4.9 Consumo de bebidas alcohólicas durante fin de semana (g/alcohol) día

Si clasificamos a los sujetos en 4 categorías, de acuerdo a la cantidad de gramos de alcohol consumidos, tenemos que el 15% de la muestra no consume alcohol; de estos la mayoría son mujeres, el 44% tiene una ingesta baja ( $\leq 10$ g/d), el 27.4% tiene una ingesta moderada de alcohol ( $>10$  y  $\leq 20$  g/d), y finalmente el 13.6% tiene un consumo alto ( $>20$ g/d). Se observan diferencias significativas entre hombres y mujeres, tanto en aquellos que reportan tanto una ingesta baja ( $p < 0.001$ ) como una ingesta alta ( $p = 0.004$ ) (Figura 4.10).

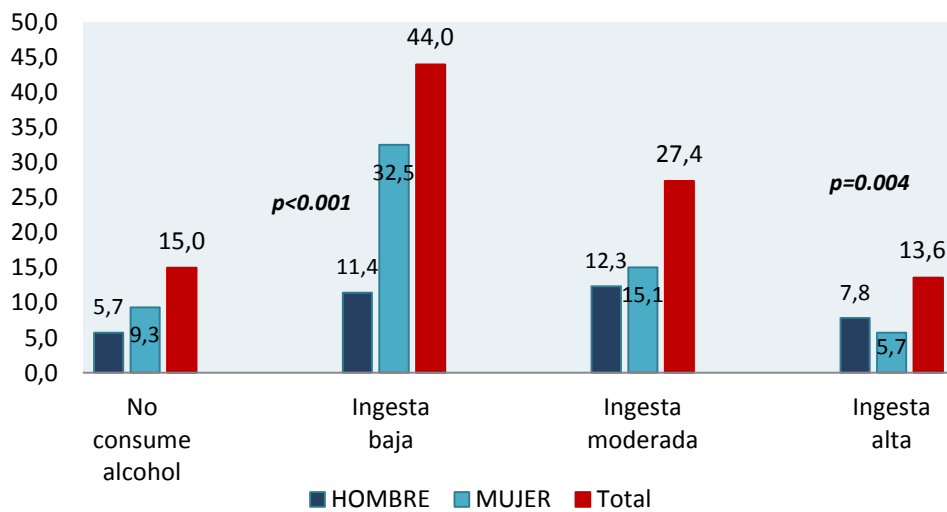


Figura 4.10 Consumo de alcohol (gramos/alcohol/semana) por categoría de consumo, población total y por género

#### 4.1.1.6 Estudio de la dieta

##### 4.1.1.6.1 Características cuantitativas de la dieta

Se realizaron los cálculos del consumo de calorías y macronutrientes basado en los recordatorios de 24 hrs en la plataforma informática OBENUTIC. La información sobre la ingesta de carbohidratos, proteína y grasa se ha obtenido en valores absolutos (g/día) así como en % de las calorías totales, así como los principales tipos de ácidos grasos, fibra total y colesterol.

En la Tabla 4.6 se muestran los promedios del consumo de los principales macronutrientes, se observan diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en el consumo de energía total, hidratos de carbono, proteínas y lípidos, todos ellos expresados en g/d, llama la atención que las mujeres consuman mayor % de energía en forma de lípidos, también consumen menos fibra, menos colesterol, ácidos grasos totales, saturados, poliinsaturados y monoinsaturados.

Observamos diferencias significativas en el consumo de energía total (Kcal/día), hidratos de carbono, proteínas y lípidos (g/día), fibra, colesterol total, y para todos los ácidos grasos (excepto los trans) así como el alcohol (g/d), entre hombres y mujeres. En todos los casos, el consumo fue mayor en los hombres.

Nutriente	Totales	Hombres	Mujeres	p
	Media±DE	Media±DE	Media±DE	
Energía total (Kcal/d)	1731±670	2039±784	1546±511	<0.001*
Hidratos de Carbono (g/d)	196±88	236±100	172±70	<0.001*
Hidratos de Carbono (% kcal)	45.1±10.4	46.2±9.3	44.4±10.9	0.117
Proteínas (g/d)	87.5±33	103±41	78±22	<0.001*
Proteínas (% kcal)	21.0±5.8	20.8±5.9	21.1±5.8	0.601
Lípidos (g/d)	69.6±33.2	79.1±38.3	63.9±28.4	<0.001*
Lípidos (% kcal)	36.0±8.7	34.6±8.3	36.9±8.7	0.020*
Fibra (g/d)	18.4±8.8	21.3±10.0	16.7±7.5	<0.001*
Colesterol (mg/d)	399±324	486±387	388±320	0.006*
Acidos grasos totales (g/d)	47.2±25.8	52.2±26.7	44.2±24.8	0.009*
Acidos grasos saturados (g/d)	18.3±10.1	21.0±12.2	16.7±8.2	<0.001*
Acidos grasos poliinsaturados (g/d)	12.7±9.0	14.8±11.2	11.5±7.2	0.001*
Acidos grasos monoinsaturados (g/d)	30.7±15.7	34.4±17.3	28.5±14.2	0.001*
Acidos grasos Trans (g/d)	0.40±0.30	0.41±0.29	0.30±0.40	0.537

\*p<0,05 Prueba de anova

#### 4.1.1.6.2 Características cualitativas de la dieta

En función del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos se realizó un análisis cualitativo de la dieta de la población.

Se observa un **alto** consumo de vegetales y fruta (3,5 y 3,2 raciones/día, respectivamente); carnes rojas (más de 7 raciones/semana), pescados y mariscos (casi 6 raciones/sem), repostería (3,6 raciones/semana), un consumo **moderado** de frutos secos (3,6 raciones/sem) y lácteos (2 raciones/día), un **bajo** consumo de legumbres (1,6 raciones/sem), cereales (2,7 raciones/día) y aceite de oliva (1,4 raciones/día) y **muy bajo** el consumo de vino (0,79 raciones/sem) (Figura 4.11).

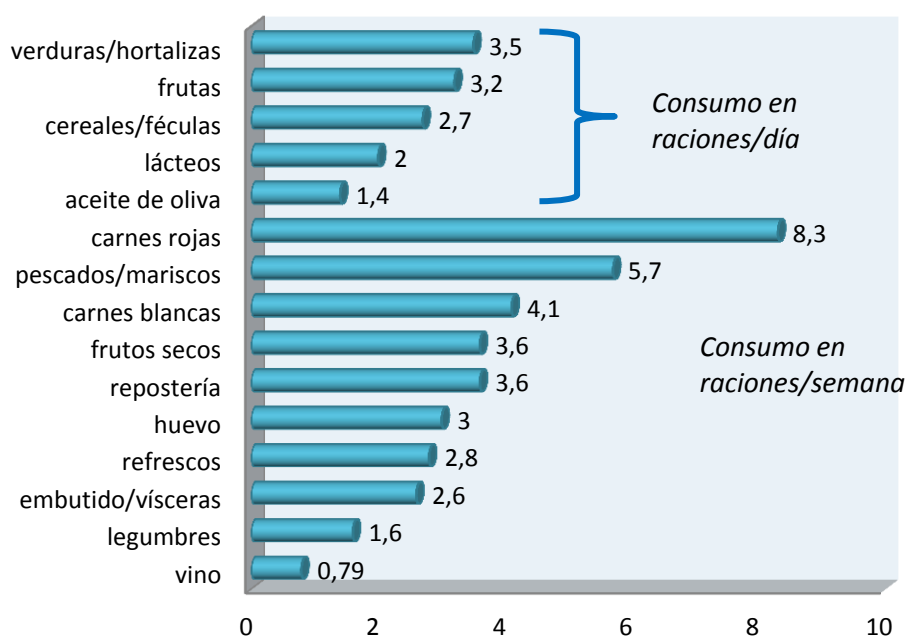


Figura 4.11 Patrón alimenticio de la población en estudio. Promedio de consumo

En la Tabla 4.7 se muestran los resultados en relación al patrón de consumo de la dieta en la población de estudio comparado por género.

Se observa que en relación a los grupos con mayor aporte protéico (lácteos, carnes rojas, blancas, pescados y mariscos, embutidos y vísceras) no hay diferencias en el promedio de consumo entre hombres y mujeres. Lo mismo se ve para las legumbres, verduras y hortalizas, frutas y vino.

Sin embargo observamos diferencias estadísticamente significativas en el consumo semanal de huevo, cereales y féculas, frutos secos, refrescos y aceite de oliva ( $p=0.009, 0.026, 0.007, 0.010$  y  $0.001$ , respectivamente), siendo mayor en los hombres, a excepción del consumo de aceite de oliva que es mayor en las mujeres. En el caso de la repostería llama la atención que los hombres consumen más que las mujeres (4.4 vs 3.2 veces/sem), aunque esta diferencia no es significativa ( $p 0.062$ ) (Figura 4.12).

**Tabla 4.7 Consumo promedio de los principales grupos de alimentos (veces/semana).**

Grupo de alimento	Total Media $\pm$ DE	Hombres Media $\pm$ DE	Mujeres Media $\pm$ DE	p
Lácteos	13.0 $\pm$ 9.7	13.2 $\pm$ 9.9	12.97 $\pm$ 9.6	>0.200
Carnes rojas	8.3 $\pm$ 6.2	8.6 $\pm$ 6.2	8.1 $\pm$ 6.2	>0.200
Carnes blancas	4.1 $\pm$ 4.2	4.3 $\pm$ 4.5	4.0 $\pm$ 4.1	>0.200
Huevo	3.0 $\pm$ 3.2	3.6 $\pm$ 3.6	2.6 $\pm$ 2.9	0.009*
Embutidos y vísceras	2.6 $\pm$ 5.4	2.7 $\pm$ 4.7	2.6 $\pm$ 5.8	>0.200
Pescados y mariscos	5.7 $\pm$ 5.3	6.0 $\pm$ 6.1	5.5 $\pm$ 4.7	>0.200
Verduras y hortalizas	25.3 $\pm$ 19.8	23.2 $\pm$ 21.8	26.5 $\pm$ 18.4	0.151
Frutas	22.6 $\pm$ 16.7	21.8 $\pm$ 16.3	23.0 $\pm$ 17.0	>0.200
Cereales y féculas	19.4 $\pm$ 11.0	21.2 $\pm$ 11.7	18.3 $\pm$ 10.8	0.026*
Legumbres	1.6 $\pm$ 2.1	1.5 $\pm$ 1.7	1.7 $\pm$ 2.4	>0.200
Repostería	3.6 $\pm$ 5.2	4.4 $\pm$ 5.8	3.2 $\pm$ 4.7	0.062
Frutos secos	3.6 $\pm$ 5.0	4.6 $\pm$ 5.4	3.0 $\pm$ 4.6	0.007*
Aceite de oliva	10.8 $\pm$ 6.1	9.3 $\pm$ 5.3	11.7 $\pm$ 6.4	0.001*
Refrescos	2.8 $\pm$ 4.2	3.6 $\pm$ 4.8	2.3 $\pm$ 3.8	0.010*
Vino	0.79 $\pm$ 1.76	0.92 $\pm$ 1.91	0.72 $\pm$ 1.60	>0.200

*Consumo de 1 ración/veces por semana. \* p valor obtenido con el test Anova.*

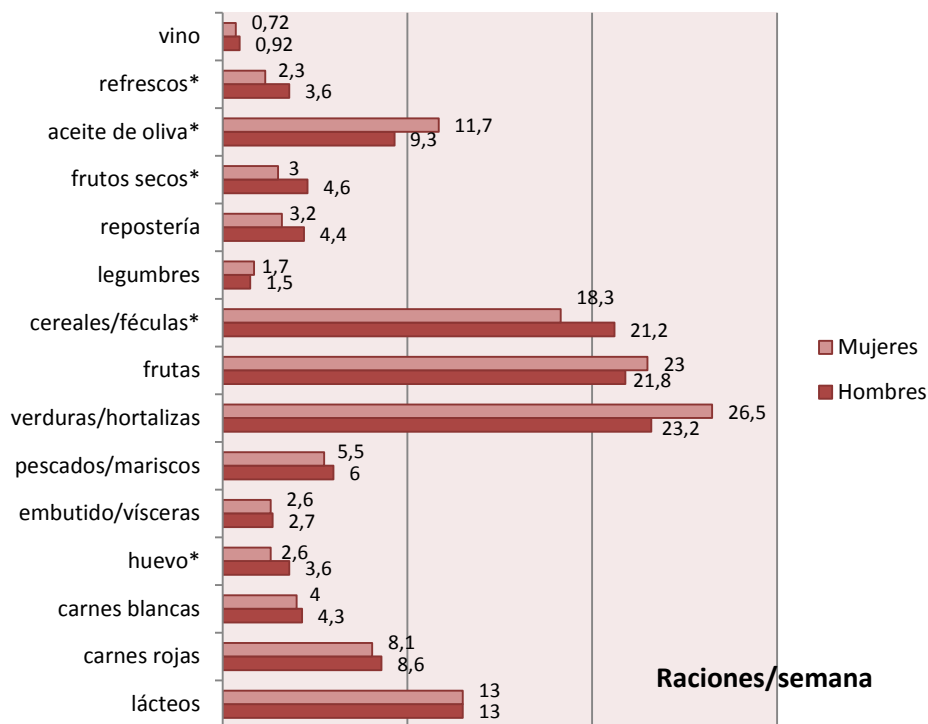


Figura 4.12 Patrón alimenticio de la población en estudio por género, alimentos expresados en número de raciones por semana

#### 4.1.1.6.3 Adherencia a dieta mediterránea

En relación al apego a dieta mediterránea (DM), se observó que la media para los hombres fue de  $8.50 \pm 1.9$  y para mujeres de  $8.45 \pm 2.1$ , no encontrándose diferencias significativas entre el género ( $p > 0.05$ ). No se observan diferencias en el apego a la DM por estatus tabáquico, nivel de estudios, estado civil; sin embargo, sí se observa asociación con la actividad física, ya que aquellos pacientes que reportaron no caminar al menos 20 minutos se apegaban menos a la DM que aquellos que caminaban al menos 20 minutos por día ( $8.09 \pm 1.9$  vs  $8.61 \pm 2.0$   $p = 0.034$ ).

Para este estudio consideramos *baja adherencia* a un puntaje entre 0 y 6 puntos, aquellos pacientes con un puntaje entre 7 y 10 tendrían una *adherencia moderada* y *adherencia alta* serían aquellos con un puntaje mayor o igual a 11.

Los resultados muestran que el 18.8% tuvieron una adherencia baja, el 66.6% media, mientras que el 15% tuvo una alta adherencia a la dieta mediterránea. Estas diferencias no fueron significativas con relación al género ( $p>0.200$ ) (Figura 4.13).

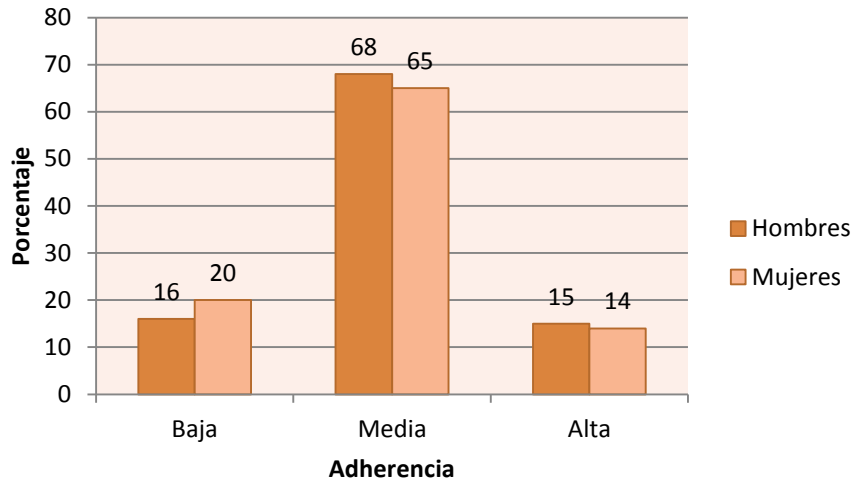


Figura 4.13 Adherencia a Dieta mediterránea comparada por género

No se observaron diferencias significativas entre adherencia a la DM y la edad (Tabla 4.8).

		Rangos de edad (años)				p
		18-28	29-39	40-49	50-60	
	Puntaje	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Adherencia Baja</b>	0-6	14(22)	19(18)	12(17)	14(20)	$p>0.200$
<b>Adherencia Media</b>	7-10	41(64)	74(68)	52(72)	40(58)	$p>0.200$
<b>Adherencia Alta</b>	$\geq 11$	9(14)	15(14)	8(11)	15(22)	$p>0.200$

*\* $p<0.05$  Prueba test  $X^2$*



## 4.1.2 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular

### 4.1.2.1 Obesidad

En relación a la prevalencia de obesidad (clasificada por IMC/OMS), se observa que el 49.4% de la población se clasifica como normal. El 28,6% tiene sobrepeso y el 21.2% tiene obesidad, aunque si sumamos ambas prevalencias, tenemos como resultado, que la mitad de la población tienen, o bien sobrepeso o bien obesidad.

Al analizar por género vemos que la prevalencia de sobrepeso en hombres es mayor –casi del doble– que en mujeres (40,3% vs 21,6%, respectivamente  $p<0,001$ ). Por el contrario, se observa que las mujeres tienden a tener una mayor prevalencia de IMC normal (<25) que los hombres (54.8% vs 40.3% respectivamente,  $p=0.015$ ). Donde no se observan diferencias por género, es en la prevalencia de obesidad (mujeres 23,6% y hombres 19,4%), ( $p>0,05$ ) (Figura 4.14).

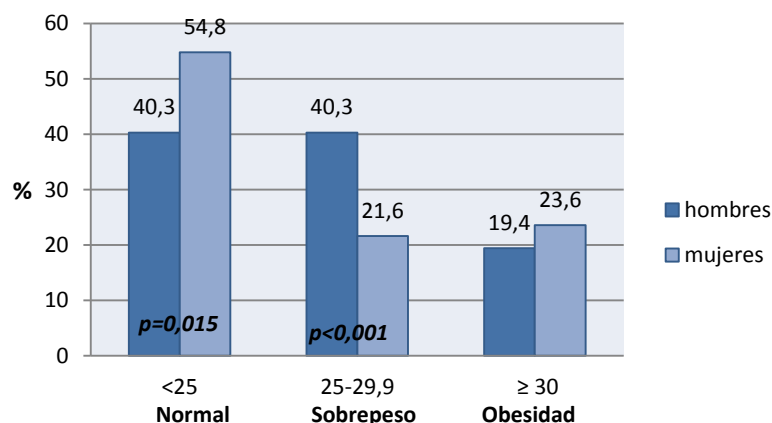


Figura 4.14 Prevalencia de normopeso, sobrepeso y obesidad según IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) en la población total

El IMC promedio general para normopeso fue de  $21.9 \pm 1.8 \text{ kg}/\text{m}^2$ , para sobrepeso fue de  $27.0 \pm 1.4 \text{ kg}/\text{m}^2$  y para obesidad de  $33.7 \pm 3.22 \text{ kg}/\text{m}^2$ ; se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres para la categoría de normopeso ( $23 \pm 1.4$  vs  $21.5 \pm 1.9$   $p<0.001$ ).

En la Tabla 4.9 se observan las prevalencias de los factores de riesgo más importantes para enfermedad cardiovascular, aunque no todos forman parte de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico, como por ejemplo el tabaquismo, la hipercolesterolemia y la hiperuricemia (Figura 4.15). Se observa que a medida que avanza la edad, la prevalencia de hipercolesterolemia aumenta linealmente: 18-28 años, 18.8%, 29-39 años, 41.3%, 40-49 años, 57.1% y 50-60 años, 75.6% ( $p < 0.001$ ). Lo mismo sucede con la hiperuricemia, donde se observa que en el rango de menor edad, la prevalencia es de 10.9%, mientras que en el de mayor edad es de 34% ( $p = 0.001$ ), no se observan diferencias entre hombres y mujeres.

**Tabla 4.9 Prevalencia de los principales factores de riesgo de Enfermedad Cardiovascular asociados a síndrome metabólico**

	Población total	Hombres	Mujeres	
	(n=332)	(n=124)	(n=208)	
	(%)	(%)	(%)	p
<b>Sobrepeso+Obesidad (IMC &gt;25)</b>	49.7	58.2	44.7	0.019*
<b>Hipertensión Arterial (&gt;130/&gt;85)</b>	35.8	46.6	29.4	0.002*
<b>Hipercolesterolemia (CT &gt;200mg/dl)</b>	51	54	50	>0.200
<b>Hiperuricemia (AU <math>\geq</math>6mg/dl)</b>	19	36.3	8.7	<0.001*
<b>Tabaquismo actual</b>	23	19	26	0.158

*IMC: índice de masa corporal, DT2; diabetes tipo 2, CT: colesterol total, HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad, TG; triglicéridos, AU: ácido úrico. \*p valor <0,05 (mediante el test de Chi cuadrada, X<sup>2</sup>)*

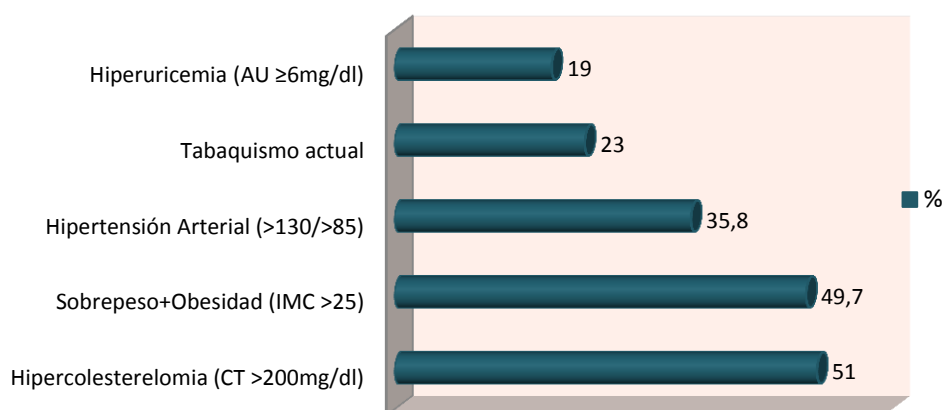


Figura 4.15 Prevalencia de factores de riesgo de ECV en la población total.

Notamos que en los hombres hay una mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad (IMC $\geq$ 25) (58.2% vs 44.7%  $p=0.019$ ), hipertensión arterial (46.6% vs 29.4%  $p=0.002$ ) e hiperuricemia (36.3% vs 8.7%  $p<0.001$ ) que en las mujeres (Figura 4.16).

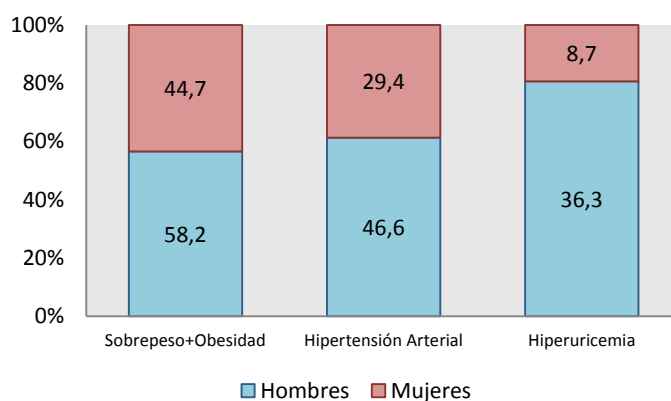


Figura 4.16 Prevalencia de HAS, hiperuricemia e IMC $>$ 25 por género

#### 4.1.2.2 Prevalencia de síndrome metabólico y componentes individuales

Para el análisis de prevalencia de síndrome metabólico se utilizaron tanto los criterios de ATP-III/AHA/NHLBI (ATP-III) como los de la Federación Internacional de Diabetes (IDF). La prevalencia general de síndrome metabólico fue de 19.8% por ATP-III vs 21.7% por IDF, sin encontrarse diferencias por género ( $p>0.200$ ) (Figura 4.17).

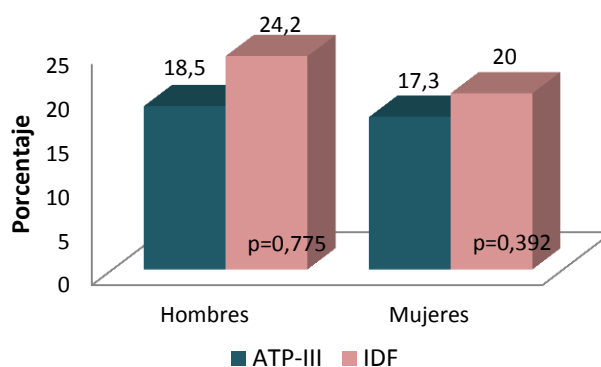


Figura 4.17 Prevalencia de síndrome metabólico según ATP-III e IDF en la población total de la muestra OBENUTIC

Los componentes de SM más prevalentes fueron obesidad central e hipertensión arterial, seguidos de disglucemia e hipertrigliceridemia (Tabla 4.10). En relación a la obesidad, se observa cómo la prevalencia aumenta conforme aumenta la edad: según los criterios de IDF, en hombres de 18-28 años, 18.8%, de 29-39 años 29.8%, de 40-49 años 56% y de 50-60 de 88.5%, mientras que en las mujeres las cifras son aún mayores, 45.8%, 53.8%, 78.8% y 96.4%, respectivamente ( $p < 0.001$ ). Sucede lo mismo pero en menor magnitud con los criterios de obesidad por ATP-III. Hombres de 18-28 años, 6.3%, de 29-39 años 17.5%, de 40-49 años 44% y de 50-60 de 53.8%, mientras que en las mujeres las prevalencias por edad fueron mayores, 20.8%, 28.8%, 50% y 82.1%, respectivamente ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 4.10 Prevalencia de componentes individuales de Síndrome Metabólico y prevalencia total, según los criterios del ATP-III e IDF en la población total de OBENUTIC**

Componente	Criterio	Población Total (n=332) n (%)	Hombres (n=124) n (%)	Mujeres (n=208) n (%)	p
Obesidad/CC/IDF	$\geq 94$ cm/ $\geq 80$ cm	202 (61)	57 (46)	145 (70)	$< 0.001^*$
Obesidad/CC/ATP-III	$\geq 102$ cm/ $\geq 88$ cm	133 (40)	36 (29)	97 (46.6)	0.002*
TG/IDF/ATP-III	$\geq 150$ mg/dl	57 (17)	26 (21)	31 (14.2)	0.156
cHDL /IDF/ATP-III	$< 40$ / $< 50$ mg/dl	42 (12.7)	10 (8.1)	32 (15.4)	0.052
HTA/IDF	$> 130$ / $> 85$	124 (35.7)	59 (47.6)	65 (31.3)	0.003*
HTA/ATP-III	$\geq 130$ / $\geq 85$	136 (41)	61 (49)	75 (36)	0.019*
Disglucemia/IDF	$\geq 100$ mg/dl	66 (20)	30 (24.2)	36 (17.3)	0.128
Disglucemia/ATP-III	$\geq 110$ mg/dl	25 (7.5)	13 (10.5)	12 (5.8)	0.115
Síndrome metabólico	Criterios ATP-III	59 (19.8)	23 (18.5)	36 (17.3)	$p > 0.200$
	Criterios IDF	72 (21.7)	30 (24)	42 (20)	$p > 0.200$

CC: circunferencia de cintura, TG: triglicéridos, cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad HTA: hipertensión arterial, \*p valor  $< 0,05$  Prueba  $X^2$ .

En cuanto a la hipertensión arterial (IDF) se observa cómo la prevalencia aumenta conforme aumenta la edad: en hombres de 18-28 años, 37.5%, de 29-39 años 38.6%, de 40-49 años 44% y de 50-60 de 76.9% ( $p = 0.009$ ), mientras que en las mujeres las cifras son menores, 14.6%, 19.2%, 36.5% y 51.8%, respectivamente ( $p < 0.001$ ). Esta misma tendencia se encuentra con los criterios de HTA por ATP-III. Hombres de 18-28 años, 37.5%, de 29-39 años 42.1%, de 40-49 años 44% y de 50-60 de 76.9% ( $p = 0.016$ ), mientras que en las mujeres las prevalencias por edad

fueron significativamente menores, 14.6%, 23.1%, 40.4% y 62.5%, respectivamente ( $p < 0.001$ ).

En cuanto a la hipertrigliceridemia observamos el mismo fenómeno en relación al aumento progresivo en la prevalencia conforme avanza la edad, de manera que en hombres de 18-28 años, la prevalencia es de 6.3%, de 29-39 años 15.8%, de 40-49 años 32% y de 50-60 de 30.8% ( $p = 0.095$ ,  $p_{tend} = 0.025$ ), mientras que en las mujeres las cifras son menores en los primeros tres grupos de edad, y mayores a los hombres en el grupo de mayor edad: 4.2%, 3.8%, 9.6% y 39.3%, respectivamente ( $p < 0.001$ ). No se encontraron diferencias en la prevalencia de hipoalipoproteinemia en relación al género o la edad.

#### **4.1.2.2.1 Prevalencia de diabetes y alteraciones en el metabolismo de la glucosa**

Según los criterios del ATP-III, la prevalencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (también llamada prediabetes) fue moderada (7.5%), pero si partimos de los criterios de la IDF se nota un aumento significativo en la prevalencia (20%); no debemos olvidar que los puntos de corte son diferentes, (10mg/dl más de glicemia), por lo que se observa tanta diferencia ( $p < 0.001$ ).

Al analizar por grupos de edad observamos lo mismo que con obesidad e hipertensión, la prevalencia aumenta significativamente conforme se incrementa la edad: por IDF, la prevalencia en hombres de 18-28 años, fue de 0%, de 29-39 años 8.8%, de 40-49 años 36% y de 50-60 de 61.5% ( $p < 0.001$ ), mientras que en las mujeres las cifras son iguales para el primer grupo de edad y menores para el resto, 3.8%, 17.3% y 44.6%, respectivamente ( $p < 0.001$ ). Esta misma tendencia se encuentra con los criterios de ATP-III. Hombres de 18-28 años, 0%, de 29-39 años 3.5%, de 40-49 años 12% y de 50-60 de 30.8% ( $p = 0.001$ ), mientras que en las mujeres las prevalencias por edad fueron iguales para el primer grupo de edad y significativamente menores para el resto, 0%, 5.8% y 16.1%, respectivamente ( $p = 0.001$ ).

En relación a la presencia de diabetes tipo 2 (glucosa  $\geq 126$ mg/dl) en esta población, se observa una baja prevalencia, como era de esperarse por la edad, solo 8 pacientes (2.4%), sin diferencia entre hombres y mujeres ( $p=0.137$ ). Aunque al analizar por grupos de edad, encontramos que para los hombres la prevalencia en el grupo de 40-49 años es de 8% y de 11.5% para el grupo de 50-60 años ( $p=0.049$ ,  $p_{tend}=0.009$ ); mientras que en las mujeres fue de 0% en los 3 primeros grupos de edad y de 5.4% en el último ( $p_{tend}=0.025$ ).

#### 4.1.2.3 Estudio de las características relacionadas con el desarrollo de síndrome metabólico

A continuación se presenta el análisis de las variables demográficas y ambientales más importantes en relación con la presencia de síndrome metabólico (SM). No se encontraron diferencias en el estado civil, la escolaridad y la ocupación en relación a aquellos con SM o sin él.

##### 4.1.2.3.1 Actividad física y Síndrome Metabólico

Al analizar la actividad física en función de la presencia del síndrome metabólico, observamos que el promedio de METs gastados por semana en la población total, fue de  $22.3 \pm 34$  h/sem para los pacientes sin SM y de  $7.5 \pm 11.9$  h/sem para aquellos que tenían SM. Si hacemos el análisis por género notamos la misma tendencia, en los hombres sin SM, fue de  $40.23 \pm 47$  h/sem vs los hombres con SM  $12.2 \pm 14$  h/sem; de la misma manera, en las mujeres sin SM el gasto fue de  $12.1 \pm 16.6$  h/sem vs las pacientes con SM que fue de  $4.1 \pm 7.9$  h/sem, las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.001$  y  $p = 0.004$ , respectivamente) (Figura 4.18). El caminar al menos 20 minutos al día, se asoció a tener menores concentraciones de colesterol total ( $208 \pm 41$  vs  $197 \pm 36$ ,  $p = 0.018$ ) y cLDL ( $131 \pm 33$  vs  $123 \pm 29$ ,  $p = 0.026$ ).

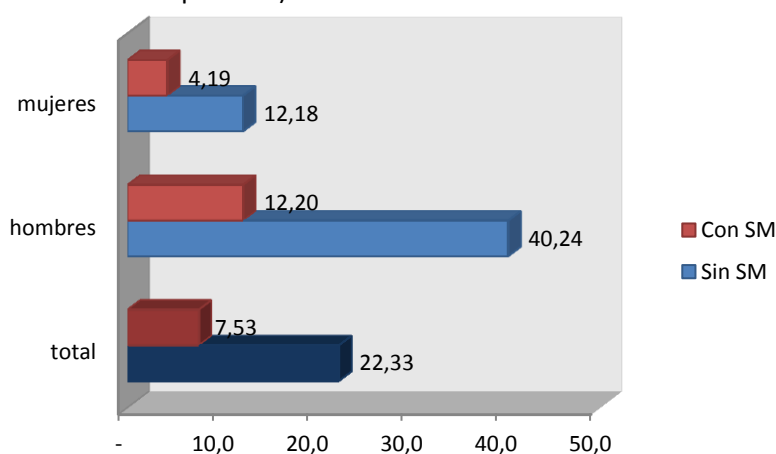


Figura 4.18 Diferencia en la actividad física (MET's/sem) en la población total y por género, de acuerdo a la presencia de síndrome metabólico

#### 4.1.2.3.2 Tabaquismo y variables metabólicas

Si analizamos la variable tabaquismo en 3 categorías (fumador, ex fumador y nunca fumador) se observan que los fumadores tienen mayores cifras de % de grasa corporal ( $p=0.006$ ), de grasa visceral ( $p=0.002$ ), de colesterol total ( $p=0.019$ ), y de CLDL ( $p=0.016$ ), comparados con los individuos que nunca han fumado.

También se encontró una mayor prevalencia de hipercolesterolemia entre los individuos que nunca han fumado en comparación con los fumadores actuales (42.3% vs 23.3%,  $p=0.025$ ). Por otro lado, vemos una asociación entre ser exfumador y fumador actual con la obesidad central (IDF) ya que el 72% de exfumadores y el 67.5% de los fumadores actuales, tienen obesidad central ( $p=0.002$ ). Y finalmente, se observó una mayor proporción de individuos con tabaquismo actual y disglucemia (IDF), en comparación con aquellos individuos que nunca han fumado (24.7% vs 13.6%,  $p=0.018$ ).

#### 4.1.2.3.3 Consumo de alcohol y Síndrome Metabólico

No se encontró una relación entre el consumo de alcohol (ponderado) por día, de acuerdo a la presencia de SM. El consumo promedio por día (g/d) para aquellos pacientes sin SM fue de  $9.78\pm 9.1$  g/d, y de  $10.84\pm 10.5$  g/d en los que tenían síndrome metabólico ( $p=0.397$ ).

Si lo analizamos por género, tampoco se encuentran diferencias. El consumo en los hombres con SM es de  $14.84\pm 10.2$  g/d, mientras que aquellos sin SM, fue de  $11.79\pm 10.7$  g/d, ( $p=175$ ). En las mujeres pasa algo similar, aquellas con SM consumían  $7.99\pm 9.9$  g/d vs mujeres sin SM  $8.64\pm 7.8$  g/d ( $p=0.651$ ).

Sin embargo, si analizamos el consumo de bebidas alcohólicas entre semana y fin de semana, encontramos diferencias estadísticamente significativas en función de la presencia de SM. Aquellos pacientes con síndrome metabólico tuvieron un mayor consumo de alcohol (g/d) entre semana ( $7.7\pm 10.3$  vs  $3.7\pm 6.4$   $p<0.001$ ), mientras se observa una tendencia a que beban menos durante el fin de semana ( $16.9\pm 14.7$  vs  $21.8\pm 20.8$   $p=0.067$ ) (Tabla 4.11).

**Tabla 4.11 Consumo de alcohol (g/d) por género de acuerdo a la presencia de síndrome metabólico (criterios IDF), entre semana y en fin de semana**

	Entre semana			Fin de semana		
	Sin SM	Con SM	p	Sin SM	Con SM	p
<b>Hombres</b>	5.4±8.4	11.7±11	0.001*	24.4±24.3	21.0±15.4	0.474
<b>Mujeres</b>	2.8±4.8	4.9±9.0	0.036*	20.2±18.4	14.0±13.7	0.042*

*\*p<0.05 Prueba de ANOVA SM: síndrome metabólico*

Al analizar por género, tenemos que las mujeres con SM tienen un consumo de alcohol superior –tanto entre semana como en fin de semana- que aquellas sin SM; mientras que los hombres con SM solo tienen un mayor consumo entre semana que aquellos sin SM (Tabla 4.11) (Figuras 4.19 y 4.20).

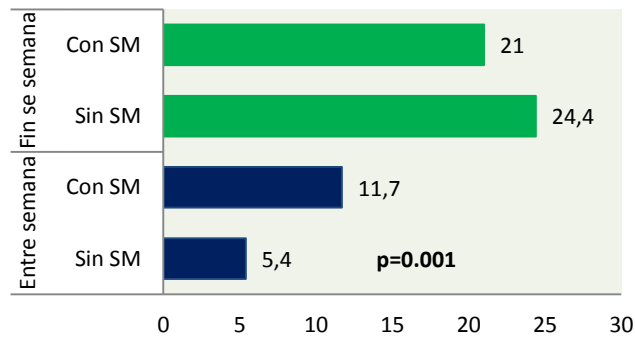


Figura 4.19 Consumo de alcohol (g/d) en hombres, entre semana y fin de semana.

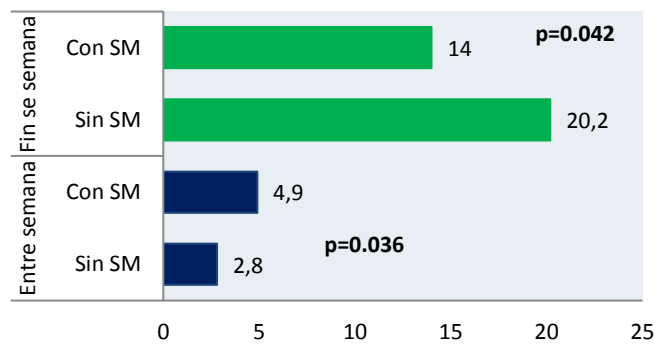


Figura 4.20 Consumo de alcohol (g/d) en mujeres, entre semana y fin de semana.



#### 4.1.2.3.4 Dieta y Síndrome Metabólico

En la Tabla 4.12 se muestran los resultados del consumo de nutrientes en función de la presencia de síndrome metabólico en la población total. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en aquellos pacientes con SM en relación a un consumo promedio mayor de energía (Kcal/día), proteínas (% Kcal totales), lípidos (g/d), ácidos grasos saturados y monoinsaturados (g/d) y alcohol (g/d) (Figura 4.21).

Tabla 4.12 Consumo de macronutrientos en relación al síndrome metabólico§ en población general de OBENUTIC			
Nutriente	Con síndrome metabólico	Sin síndrome metabólico	p
	Media±DE	Media±DE	
Energía total (Kcal/d)	1928±796	1676±621	0.005*
Hidratos de Carbono (g/d)	212±101	192±84	0.083
Hidratos de Carbono (% kcal)	43.6±10.3	45.5±10.4	0.177
Proteínas (g/d)	89.2±30	87±34	0.636
Proteínas (% kcal)	19.5±5.3	21.5±5.9	0.012*
Lípidos (g/d)	77.6±36.0	67.4±32.1	0.020*
Lípidos (% kcal)	36.5±8.3	35.9±8.8	0.607
Fibra (g/d)	19.0±9.1	18.2±8.7	0.415
Colesterol (mg/d)	401±274	399±338	0.979
Acidos grasos totales (g/d)	48±21	47±26	0.740
Acidos grasos saturados (g/d)	22.5±13.5	17.1±8.6	<0.001*
Acidos grasos poliinsaturados (g/d)	12.2±5.8	12.9±9.7	0.577
Acidos grasos monoinsaturados (g/d)	34.7±17.5	29.6±15.0	0.016*
Acidos grasos Trans (g/d)	0.43±0.32	0.39±0.29	0.415
Alcohol (g/d)	7.2±11.8	2.53±6.17	<0.001*

§ De acuerdo a los criterios de IDF. \*p<0.05 Prueba de ANOVA

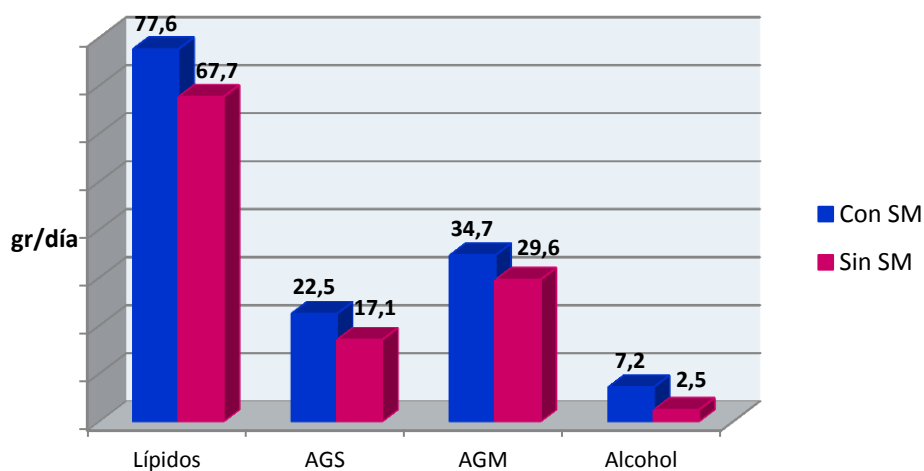


Figura 4.21 Diferencias significativas en la dieta de la población en su conjunto, en función de la presencia de síndrome metabólico

En la Tabla 4.13 se describen los promedios de consumo de los macronutrientos más importantes, en la muestra de pacientes, en función de la presencia de síndrome metabólico por género.

Observamos que las mujeres con SM consumen significativamente más calorías (1757±537 vs 1492±492 Kcal/día  $p=0.003$ ), más hidratos de carbono (196±78 vs 166±67 g/d,  $p=0.012$ ), y más ácidos grasos saturados (20.6±9.9 vs 15.7±7.5 g/d,  $p=0.001$ ) que aquellas sin él.

En los hombres observamos que aquellos con SM tienen un consumo mayor de ácidos grasos saturados (25.1±17.3 vs 19.6±9.9 g/d,  $p=0.034$ ) y de alcohol (11.7±13.1 vs 3.4±6.6 g/d,  $p<0.001$ ). Llama la atención que los hombres sin síndrome metabólico tengan un consumo mayor de HC (47.4±9.5 vs 42.7±7.7 % kca/d,  $p=0.017$ ) que aquellos sin él.

Tabla 4.13 Consumo de macronutrientos por género en relación al síndrome metabólico						
Nutriente	Con síndrome metabólico			Sin síndrome metabólico		
	Hombres	Mujeres		Hombres	Mujeres	
	M±DE	M±DE	p§	M±DE	M±DE	p¥
Energía tot (Kcal/d)	2167±1022	1757±537	0.309	1999±693	1492±492	<b>0.003*</b>
H. de C (g/d)	235±126	196±78	0.898	237±92	166±67	<b>0.012*</b>
H. de C (% kcal)	42.7±7.7	44.3±11.8	<b>0.017*</b>	47.4±9.5	44.4±10.7	0.936
Proteínas (g/d)	98.7±37.4	82.4±22.7	0.502	104±42	77.2±22.7	0.185
Proteínas (% kcal)	19.3±4.1	19.6±6.1	0.106	21.3±6.4	21.5±5.7	0.061
Lípidos (g/d)	86.9±45.0	71.0±26.5	0.198	76.6±35.8	62.1±28.7	0.072
Lípidos (% kcal)	36.3±7.1	36.6±9.0	0.191	34.0±8.7	36.9±8.7	0.817
Fibra (g/d)	20.4±10.3	18.3±8.2	0.586	21.6±10.0	16.3±7.3	0.124
Colesterol (mg/d)	439±272	374±275	0.680	470±381	357±304	0.764
AGT (g/d)	51±21.7	46.5±21.4	0.791	52.5±27.8	43.8±25.5	0.589
AGS (g/d)	25.1±17.3	20.6±9.9	<b>0.034*</b>	19.6±9.9	15.7±7.5	<b>0.001*</b>
AGPI (g/d)	13.6±6.6	11.2±5.1	0.499	15.2±12.3	11.5±7.7	0.775
AGM (g/d)	39.1±21.0	31.5±13.9	0.086	32.9±15.7	27.8±14.3	0.131
AGTrans (g/d)	0.41±.25	0.44±0.37	0.935	0.41±0.31	0.38±0.29	0.280
Alcohol (g/d)	11.7±13.1	3.99±9.6	<b>&lt;0.001*</b>	3.4±6.6	2.0±5.8	0.092

H. de C: hidratos de carbono, AGT: Ácidos grasos totales, AGS: ácidos grasos saturados, AGPI: ácidos grasos poliinsaturados, AGM: ácidos grasos moniinsaturados, AGT: ácidos grasos trans.  
\* $p<0.05$  Prueba de ANOVA, ¥ diferencia entre mujeres con y sin SM, § diferencia entre hombres con y sin SM.

#### 4.1.2.3.5 Adherencia a dieta mediterránea, síndrome metabólico y sus componentes individuales

Si analizamos la relación entre la adherencia a dieta mediterránea (DM) y la prevalencia de síndrome metabólico (SM) usando el puntaje total de adherencia, no se observan diferencias significativas (Tabla 4.14).

Síndrome metabólico	IDF	ATPIII	
n	Media±DE	Media±DE	p
CON SM (72/59)	8.15±2.33	8.17±2.37	0.137
SIN SM (260/273)	8.56±1.95	8.53±1.96	>0.200

*\*p<0,05 Prueba de ANOVA*

Si hacemos un análisis por los componentes individuales del síndrome encontramos que aquellos pacientes con glucosa anormal en ayuno ( $\geq 110$ mg/dl) tuvieron mayor apego a la DM que los normoglicémicos ( $9.28 \pm 2$  vs  $8.40 \pm 1.9$   $p=0.039$ ). En los pacientes con glucosa  $\geq 126$ mg/dl no se observó ninguna diferencia.

Si analizamos la muestra de acuerdo al IMC ( $\geq 25$  sobrepeso/obesidad vs  $< 25$  normales) observamos que hay una tendencia a que los sujetos con sobrepeso/obesidad se adhieran menos a la DM ( $8.25 \pm 2.1$  vs  $8.68 \pm 1.9$   $p=0.056$ ), no hay diferencia entre género. En los pacientes con triglicéridos  $\geq 150$ mg/dl se observa la misma tendencia, ( $8.02 \pm 2.4$  vs  $8.56 \pm 1.9$   $p=0.06$ ).

No se observaron diferencias en el puntaje promedio de adherencia a la DM en pacientes con hipoalfalipoproteinemia. En relación a la hipertensión arterial ( $\geq 130/85$ mm/Hg), se encontró que las mujeres hipertensas tuvieron mayor adherencia a la DM ( $8.84 \pm 2$  vs  $8.23 \pm 2$   $p=0.047$ ).

En relación a la obesidad central (CC $>102$ cm ATP-III) encontramos que aquellos hombres con circunferencia de cintura  $>102$  tuvieron menor adherencia a la DM ( $7.97 \pm 2$  vs  $8.72 \pm 1.85$   $p=0.05$ ).

En la Tabla 4.15 observamos la adherencia a DM (en forma categórica) en función de la presencia de SM. De los sujetos sin SM, vemos que el 16.5% tuvieron una adherencia baja, mientras que el 83.2% tuvieron una adherencia entre moderada y alta. La prevalencia de SM (de acuerdo al ATP-III y a la IDF) es mayor en aquellos pacientes con adherencia baja a la DM (con SM 28.8% vs sin SM 16.5%,  $p=0.007$ ), y (con SM 30% vs sin SM 16.5%  $p=0.026$ ), respectivamente. También observamos que el porcentaje de pacientes con adherencia media a la DM, es mayor en aquellos que no tienen SM (68.5% vs 47.5%,  $p=0.023$ ) (Figura 4.22).

**Tabla 4.15 Adherencia a dieta mediterránea y Síndrome Metabólico (criterios del ATP-III e IDF).**

	Con SM ATPIII	Sin SM ATPIII		Con SM IDF	Sin SM IDF	
	n (%)	n (%)	p	n (%)	n (%)	p
<b>Adherencia Baja</b>	17 (28.8)	45 (16.5)	<b>0.009*</b>	19 (30)	43 (16,5)	<b>0.026*</b>
<b>Adherencia Media</b>	28 (47.5)	187 (68.5)	<b>0.023*</b>	33 (54.7)	177 (68.5)	0.110
<b>Adherencia Alta</b>	14 (23.7)	41 (15)	0.810	15 (15)	40 (15)	0.688

*SM: síndrome metabólico, ATP-III: National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel, IDF: international diabetes federation \* $p<0.05$  con  $\chi^2$*

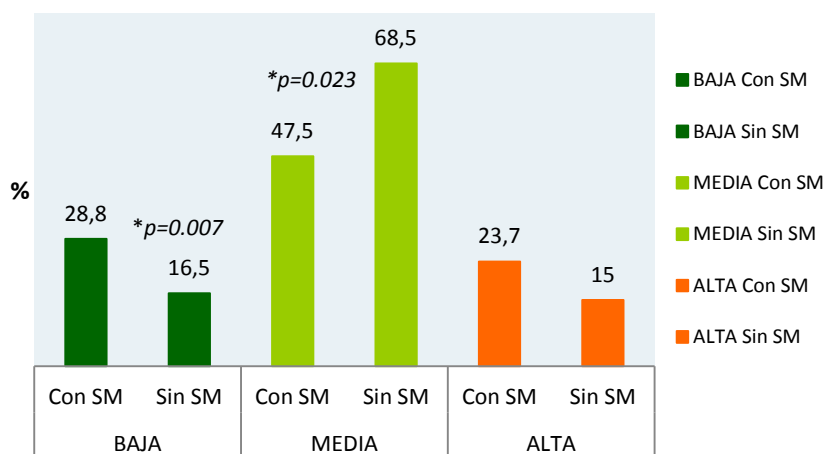


Figura 4.22 Adherencia a dieta mediterránea y síndrome metabólico. \* $p<0.05$  con  $\chi^2$

Encontramos que la hipertriglicéridemia ( $TG \geq 150 \text{mg/dl}$ ,  $p=0.006$ ) y la intolerancia a la glucosa (glucosa  $\geq 110 \text{mg/dl}$ ) se asocian a la adherencia a la DM ( $p=0.017$ ). El 30% de aquellos con adherencia baja tienen hipertriglicéridemia.

Llama la atención que el 36% de los pacientes con diabetes tengan a su vez una adherencia alta a la DM. Esto probablemente se deba a que una vez que han sido diagnosticados, hayan mejorado sus hábitos alimentarios. No se encontraron diferencias con hipertensión, obesidad, niveles de cHDL.

#### **4.1.2.4 Adherencia a la dieta mediterránea y variables clínicas y metabólicas**

En la Tabla 4.16 se describen los resultados del análisis de las principales variables metabólicas en función de la adherencia a la dieta mediterránea.

Encontramos que los pacientes con una baja adherencia a la DM tuvieron un IMC mayor que aquellos con adherencia media ( $27.2 \pm 5.9$  vs  $25.6 \pm 4.6$ ,  $p=0.047$ ), así mismo, los sujetos con baja adherencia tuvieron mayor porcentaje de masa grasa que aquellos con adherencia alta ( $30 \pm 11$  vs  $25 \pm 10$ ,  $p=.045$ ), y finalmente vemos que los pacientes con mejor adherencia tuvieron mayores niveles de glucosa que aquellos con adherencia media ( $99 \pm 11.5$  vs  $91.5 \pm 11.6$ ,  $p=0.016$ ).

<b>Tabla 4.16 Adherencia a la dieta mediterránea y perfil metabólico y clínico de la población total de pacientes.</b>				
	ADHERENCIA			
	<b>BAJA n=62</b>	<b>MEDIA n=215</b>	<b>ALTA n=55</b>	
	<b>media ± DS</b>	<b>media ± DS</b>	<b>media ± DS</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	38.8 ± 12	38.9 ± 10	41.7 ± 11	0.253
<b>Peso (kg)</b>	74 ± 18	72 ± 14	74 ± 14.7	0.136
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.2 ± 5.9*	25.6 ± 4.6	26.4 ± 4.4	0.047*
<b>CC (cm)</b>	93 ± 14,5	89 ± 11,2	90 ± 11,3	0.135
<b>PAS (mmHg)</b>	126 ± 17,4	123.6 ± 14,9	125 ± 16,5	0.461
<b>PAD (mmHg)</b>	78,5 ± 11,3	76 ± 10,3	75 ± 10,7	0.253
<b>FC (lat/min)</b>	75 ± 11,8	71,3 ± 12	71 ± 12	0.159
<b>Masa grasa (%)</b>	30 ± 11*	26 ± 10	25 ± 10	0.045*
<b>Grasa visceral</b>	7 ± 5	5.7 ± 4	5.7 ± 3	0.085
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	92 ± 12	91.5 ± 11.6*	99 ± 11.5	0.016*
<b>Acido úrico (mg/dl)</b>	5,02 ± 1,43	5,10 ± 3,24	4,8 ± 1,11	0.773
<b>Colesterol Total (mg/dl)</b>	203 ± 43	201 ± 36	197 ± 40	0.619
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	120 ± 58	108 ± 71	107 ± 45	0.409
<b>cHDL (mg/dl)</b>	58.5 ± 15.5	61.4 ± 13.2	59 ± 13.2	0.262
<b>cLDL (mg/dl)</b>	128.2 ± 35,7	126 ± 29,4	122.4 ± 32	0.747
<b>Ratio CT/cHDL</b>	3.7 ± 1,20	3.4 ± 0,92	3.4 ± 0,82	0.118

*IMC: índice de masa corporal, CC: circunferencia de cintura, PAS presión arterial sistólica, PAD presión arterial diastólica, FC: frecuencia cardiaca, cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad, cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad. \*p valor <0,05 (comparación de medias con test ANOVA).*

### 4.1.3 ESTUDIO GENETICO DE LOS POLIMORFISMOS

#### 4.1.3.1 Prevalencia de los genotipos

A continuación se exponen los resultados del estudio de la prevalencia de las variantes de los polimorfismos de los genes estudiados. En la Tabla 4.17 se muestran las frecuencias genotípicas por género, no se observaron diferencias significativas.

Tabla 4.17 Frecuencias genotípicas de los polimorfismos de los genes estudiados según el género.					
SNP	GENOTIPO	Población total n/%	Hombres n/%	Mujeres n/%	p*
FTO rs1861868	AA	86/26.1	36/29	50/24.3	0.625
	AG	168/50.9	60/48.4	108/52.4	
	GG	76/23.0	28/22.6	48/23.3	
	Total	330	124	206	
TCF7L2 rs7903146	CC	140/43.1	55/45.5	85/41.7	0.730
	CT	138/42.5	48/39.7	90/44.1	
	TT	47/14.5	18/14.9	29/14.2	
	Total	325	121	204	
PON1 rs854560 Leu55Met	AA/MetMet	110/36.1	42/37.8	68/35.1	0.846
	AT/MetLeu	155/50.8	54/48.6	101/52.1	
	TT/LeuLeu	40/13.1	15/13.5	25/12.9	
	Total	305	111	194	
PON1 rs662 Gln192Arg	AA/GlnGln	174/54.2	63/52.5	111/55.2	0.340
	AG/GlnArg	118/36.8	49/40.8	69/34.3	
	GG/ArgArg	29/9	8/6.7	21/10.4	
	Total	321	120	201	
TAS2R38 rs713598 Ala49Pro	GG/AlaAla	84/25.8	33/27	51/25	0.915
	CG/ProAla	184/56.4	68/55.7	116/56.9	
	CC/ ProPro	58/17.8	21/18.1	37/18.1	
	Total	326	122	204	
TAS1R2 rs35874116 Ile191Val	TT/IleIle	131/41.2	13/10.7	20/10.2	0.800
	CT/Vallle	154/48.4	61/50.4	93/47.2	
	CC/ValVal	33/10.4	47/38.8	84/42.6	
	Total	318	121	197	
* Valor de $p < 0.05$ para la diferencia entre género y ** valor de $p > 0.05$ para el equilibrio de Hardy-Weinberg obtenido mediante test $\chi^2$ SNP single nucleotide polymorphism					

Todos los polimorfismos se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0.05$ ).

#### 4.1.3.2 Frecuencia alélica de los polimorfismos de estudio

En la Tabla 4.18 se muestran las frecuencias alélicas de la población en estudio.

Tabla 4.18 Frecuencias alélicas de los polimorfismos de los genes estudiados.		
GEN/SNP	ALELOS	Frecuencia alélica
FTO rs1861868	A	0.515
	G	0.485
TCF7L2 rs7903146	C	0.643
	T	0.357
PON1 rs854560 (Leu55Met)	A/Met	0.615
	T/Leu	0.385
PON1 rs662 (Gln192Arg)	A/Gln	0.726
	G/Arg	0.274
TAS2R38 rs713598 (Ala49Pro)	C/Pro	0.430
	G/Ala	0.570
TAS1R2 rs35874116 (Ile191Val)	T/Ile	0.653
	C/Val	0.347

#### 4.1.3.3 ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS Y SUS PRINCIPALES ASOCIACIONES CON LOS COMPONENTES DEL SINDROME METABOLICO

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 y clínicos en la población OBENUTIC de forma global y por género. Para todas las variantes analizadas se estudiaron las asociaciones con el perfil metabólico en los tres genotipos, así como el análisis agrupando en portadores de un alelo, en comparación con la forma homocigota del otro alelo, se probaron los modelos recesivo y dominante para todos los polimorfismos, con el fin de comparar el que se asociaba mejor con los fenotipos en estudio.



#### 4.1.3.3.1 Estudio del polimorfismo rs1861868 del gen FTO y su asociación con obesidad y variables bioquímicas y clínicas

Al analizar a la población total en 3 genotipos, se encontró una tendencia a que los homocigotos al alelo A tuvieran mayor peso que los homocigotos al alelo G ( $76\pm 17$  vs  $71\pm 14$  kg,  $p=0.107$ , tendencia lineal  $p=0.038$ ) (Figura 4.23).

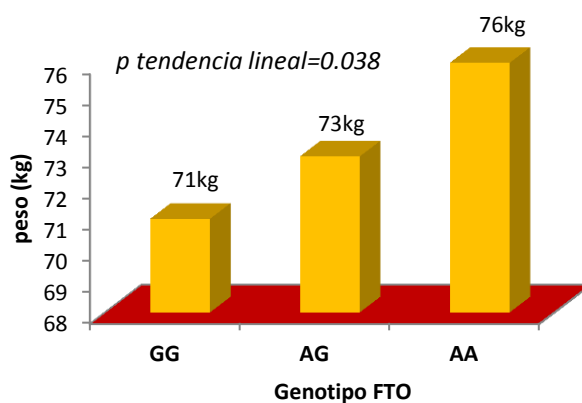


Figura 4.23 Asociación entre genotipo del rs1861868 del gen FTO y el peso corporal

Por otro lado, observamos una asociación significativa con hipertrigliceridemia, los heterocigotos tuvieron triglicéridos más altos ( $119\pm 62$  vs  $97\pm 52$  mg/dl,  $p=0.038$ ), tras la transformación logarítmica, la significación fue de  $p=0.007$ , en comparación con los homocigotos al alelo G (Figura 4.24), controlando por edad y género permaneció la diferencia significativa ( $p=0.016$ ). No se encontró interacción entre el consumo de los diferentes ácidos grasos de la dieta.

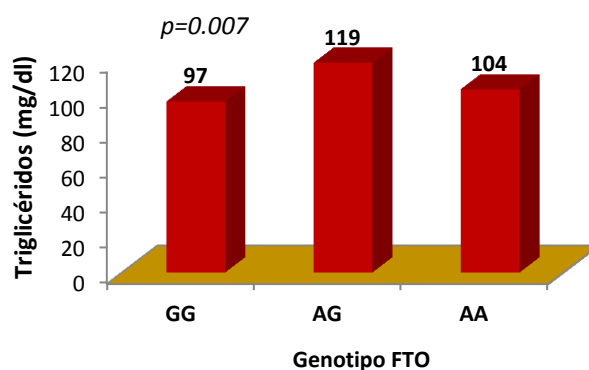


Figura 4.24 Asociación entre genotipo del rs1861868 del gen FTO y la concentración de triglicéridos séricos

No se encontró asociación entre los 3 genotipos y obesidad, diagnosticada por los criterios del ATP3 e IDF, tanto en población general como por género.

En función de un análisis exploratorio se creó un modelo dominante, de esta manera se establecieron dos grupos, por un lado los homocigotos para el alelo mutado (AA) más los heterocigotos AG, y por el otro, los homocigotos para el alelo ancestral (GG).

En la Tabla 4.19 se muestra la asociación del polimorfismo rs1861868 con las variables referentes a la composición corporal más importantes, asociadas a obesidad, tanto en la población general como estratificada por género.

Tabla 4.19 Características antropométricas y clínicas asociadas a obesidad, en población total y estratificada por género, en función del genotipo de FTO.				
Variable	Población	rs1861868 FTO		P*
		AA/AG Media $\pm$ DS	GG Media $\pm$ DS	
Peso (kg)	Hombres	83.8 $\pm$ 13.9	80.4 $\pm$ 10	0.228
	Mujeres	68.4 $\pm$ 14.5	65.8 $\pm$ 13	0.275
	Total	74.2 $\pm$ 16	71.2 $\pm$ 14	0.140
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Hombres	27 $\pm$ 4.6	25.5 $\pm$ 2.8	<b>0.096§</b>
	Mujeres	25.8 $\pm$ 5.8	25.0 $\pm$ 4.7	0.377
	Total	26.3 $\pm$ 5.5	25.2 $\pm$ 4.1	0.105
Circunferencia de Cintura (cm)	Hombres	95.9 $\pm$ 13	90.8 $\pm$ 10	<b>0.061§</b>
	Mujeres	88.2 $\pm$ 13	87.3 $\pm$ 10	0.655
	Total	91.1 $\pm$ 13	88.6 $\pm$ 10	0.134
Circunferencia de Cadera (cm)	Hombres	103.8 $\pm$ 9	100.4 $\pm$ 6	<b>0.075§</b>
	Mujeres	103.9 $\pm$ 12	102.4 $\pm$ 10	0.440
	Total	103.8 $\pm$ 11	101.7 $\pm$ 9	0.118
Índice cintura/cadera	Hombres	0.92 $\pm$ .07	0.90 $\pm$ .06	0.222
	Mujeres	0.84 $\pm$ .05	0.85 $\pm$ .04	0.719
	Total	0.87 $\pm$ .07	0.87 $\pm$ .05	0.549
Índice cintura/altura	Hombres	0.54 $\pm$ 0.08	0.51 $\pm$ 0.05	<b>0.046*</b>
	Mujeres	0.54 $\pm$ 0.08	0.53 $\pm$ 0.06	0.722
	Total	0.54 $\pm$ 0.08	0.52 $\pm$ 0.06	0.142
% de masa grasa	Hombres	19.7 $\pm$ 8.6	16.4 $\pm$ 7.1	<b>0.072§</b>
	Mujeres	31.8 $\pm$ 9.4	30.8 $\pm$ 9.2	0.529
	Total	27.3 $\pm$ 10.8	25.4 $\pm$ 11	0.205
Nivel de grasa visceral	Hombres	7.8 $\pm$ 5.1	5.7 $\pm$ 4.2	<b>0.058§</b>
	Mujeres	5.3 $\pm$ 3.7	5.2 $\pm$ 3.4	0.871
	Total	6.2 $\pm$ 4.4	5.3 $\pm$ 3.7	0.143

\*p valor <0.05 para comparación de medias con ANOVA  
 §p valor que indica que hay tendencia a la significación estadística

Podemos destacar que los hombres portadores del alelo A tienen un índice cintura-altura mayor que aquellos con alelo G ( $p=0.046$ ), después de controlar por edad y actividad física la asociación mejora significativamente ( $p=0.024$ ) (Figura 4.25).

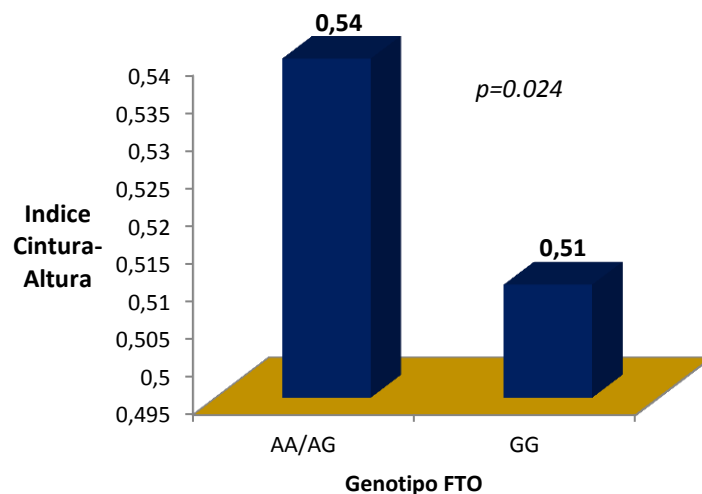


Figura 4.25 Asociación entre el genotipo FTO y el índice cintura-estatura, ajustado por edad y actividad física en un modelo de regresión lineal

En un análisis posterior con regresión lineal, se confirmaron las asociaciones entre los hombres portadores del alelo A y el % de masa grasa y nivel de grasa visceral, comparados con los homocigotos al alelo G ( $p=0.019$  y  $p=0.005$ ), respectivamente, controlando por edad, género y actividad física.

Así mismo, la tendencia en la asociación con el IMC en los individuos portadores del alelo A ( $p=0.096$ ) se torna significativa al ajustar por edad y género ( $p=0.030$ ), así como la circunferencia de cintura ( $p=0.061$ ), tras ajustar por género, edad y actividad física (OR=3.10 IC .360-5.8,  $p=0.027$ ).

#### 4.1.3.3.2 Asociación del polimorfismo rs1861868 del gen FTO con variables bioquímicas y clínicas

En la Tabla 4.20 se muestra la asociación del polimorfismo rs1861868 del gen FTO, con las variables clínicas y metabólicas asociadas a los componentes individuales del síndrome metabólico, tanto en la población general como estratificada por género.

Tabla 4.20 Características clínicas y metabólicas asociadas a los componentes del síndrome metabólico, en población total y estratificada por género, en función del genotipo de FTO .				
Variable	Población	rs1861868 FTO		P*
		AA/AG Media $\pm$ DS	GG Media $\pm$ DS	
Glucosa (mg/dl)	Hombres	97 $\pm$ 26	91 $\pm$ 12	0.210
	Mujeres	91 $\pm$ 13	90 $\pm$ 9	0.920
	Total	93 $\pm$ 19	91 $\pm$ 10	0.272
Colesterol Total (mg/dl)	Hombres	200 $\pm$ 34	185 $\pm$ 40	<b>0.042*</b>
	Mujeres	202 $\pm$ 37	207 $\pm$ 44	0.517
	Total	202 $\pm$ 36	198 $\pm$ 43	0.537
Colesterol-HDL (mg/dl)	Hombres	54 $\pm$ 12	56 $\pm$ 10	0.416
	Mujeres	63 $\pm$ 13	65 $\pm$ 13	0.519
	Total	60 $\pm$ 13	62 $\pm$ 13	0.320
Colesterol-LDL (mg/dl)	Hombres	129 $\pm$ 29	116 $\pm$ 29	<b>0.040*</b>
	Mujeres	124 $\pm$ 29	130 $\pm$ 36	0.318
	Total	126 $\pm$ 29	124 $\pm$ 34	0.683
Triglicéridos (mg/dl)	Hombres	124 $\pm$ 85	103 $\pm$ 52	0.210
	Mujeres	108 $\pm$ 54	94 $\pm$ 52	0.133§
	Total	114 $\pm$ 68	97 $\pm$ 52	<b>0.052§</b>
Triglicéridos (ln)	Hombres	4.69 $\pm$ .47	4.51 $\pm$ .50	0.083§
	Mujeres	4.57 $\pm$ .45	4.43 $\pm$ 1.45	0.061§
	Total	5.62 $\pm$ .46	4.46 $\pm$ .47	<b>0.011*</b>
Ratio CT/cHDL	Hombres	3.8 $\pm$ 1.06	3.3 $\pm$ .96	<b>0.030*</b>
	Mujeres	3.3 $\pm$ 0.86	3.3 $\pm$ .95	0.961
	Total	3.5 $\pm$ .98	3.3 $\pm$ .95	0.155

\*p valor <0.05 con ANOVA, §p valor que indica que hay tendencia a la significación estadística

En relación al perfil lipídico, observamos una asociación significativa en los hombres portadores del alelo A con mayores niveles de colesterol total y colesterol LDL ( $p=0.042$  y  $p=0.040$ , respectivamente). En cuanto a la relación CT/HDL se encontró una asociación que permaneció significativa tras el ajuste por los factores de confusión, edad, género y actividad física ( $p=0.033$ ).

Como ya se describió anteriormente, los triglicéridos se encontraron asociados al genotipo de FTO, analizados tanto con el modelo aditivo como con el dominante, con un valor de p de 0.038 y 0.052, respectivamente. Al analizar con regresión lineal, observamos que la asociación entre los portadores del alelo A y los triglicéridos (mg/dl) mejora significativamente tras ajustar por edad, género y actividad física (OR=18, IC 3.28-34, p=0.018). De la misma manera sucede con los triglicéridos (transformados a logaritmo) p=0.001.

No se encontraron diferencias en la frecuencia cardiaca, la glucosa y el ácido úrico.

En los hombres con alelo A, vemos una tendencia a tener mayores cifras de la tensión arterial sistólica y diastólica, aunque las diferencias no alcanzan la significación estadística (p=0.184 y p=0.109, respectivamente).

#### **4.1.3.3 Polimorfismo de FTO y alteraciones de la glucosa**

También se analizaron las diferencias en las proporciones de sujetos con los distintos componentes del síndrome metabólico, utilizando el modelo dominante.

Se observó un mayor porcentaje de hombres con disglucemia (IDF glicemia  $\geq 100$ mg/dl) que son portadores del alelo A (90%) en comparación con los portadores del alelo G (10%) aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística (OR=3.26, IC .909-11, p=0.058). Al ajustar por factores confusores se perdió la significación (Figura 4.26).

Para el caso del mismo fenotipo, pero de acuerdo a los criterios del ATP-III (glicemia  $\geq 110$ mg/dl), se encontró en la población general, un mayor porcentaje de sujetos portadores del alelo A (92%) con disglucemia en comparación con los portadores del alelo G (8%), aunque tras ajustar por edad y género, no alcanzó la significación estadística (OR=3.68 IC .848-15, p=0.063) (Figura 4.27).

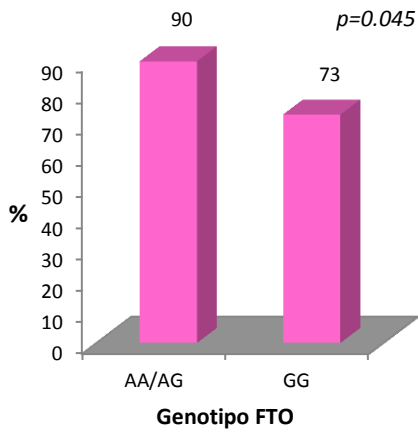


Figura 4.26 Asociación del genotipo A/gen FTO y disglucemia-IDF (glicemia  $\geq 100\text{mg/dl}$ ) en hombres.

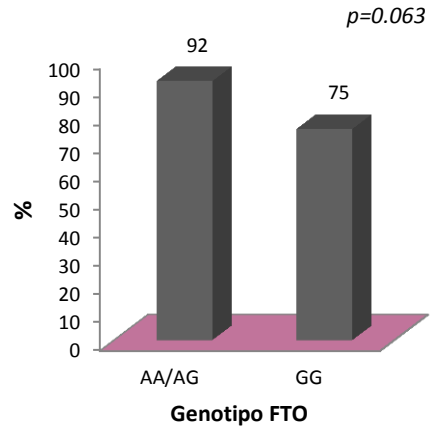


Figura 4.27 Asociación del genotipo A/gen FTO y disglucemia-ATP-III (glicemia  $\geq 110\text{mg/dl}$  en población general

#### 4.1.3.3.4 Polimorfismo de FTO y Obesidad

Si estratificamos por género, observamos que la proporción de hombres con obesidad central (CC>94cm/criterio IDF) que portan el alelo A es mayor (84%), comparada con la proporción de hombres obesos portadores del alelo G (16%), aunque esta diferencia no alcanza la significación (OR=2.11 IC .868-5, p=0.095). Si usamos el criterio de ATP-III (102cm circunferencia de cintura), observamos que el 89% de hombres con obesidad central son portadores del alelo A, comparados con el 11% de hombres con obesidad con alelo G, aunque ésta diferencia no alcanza la significación estadística (OR=3.68, IC .959-9, p=0.052) (Figura 4.28).

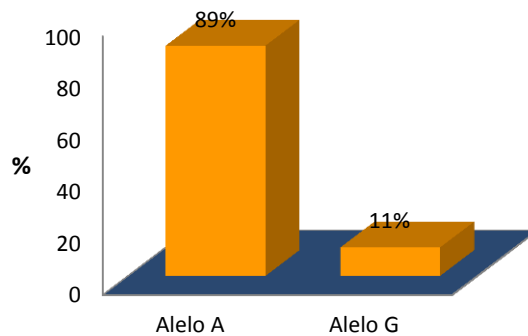


Figura 4.28 Proporción de hombres con obesidad central (ATP-III) de acuerdo al genotipo del polimorfismo rs1861868 del gen FTO

#### 4.1.3.3.5 Polimorfismo de FTO y síndrome metabólico

En la Tabla 4.21 se muestra la asociación entre los genotipos del polimorfismo rs1861868 de FTO y el síndrome metabólico (criterios de IDF) en población general y por género. Se observa una tendencia en la asociación de los individuos que portan el alelo A, aunque con este modelo de herencia no se alcanza la significación estadística.

**Tabla 4.21 Porcentaje de individuos con síndrome metabólico (IDF) de acuerdo al genotipo rs1861868 del gen FTO.**

	Síndrome metabólico	rs1861868 (FTO)			p*
		AA (%)	AG (%)	GG (%)	
<b>Total</b>	<b>SI</b>	20.8	62.5	16.7	0.081
	<b>NO</b>	27.5	47.7	24.8	
<b>Hombres</b>	<b>SI</b>	33.3	60	6.7	0.055
	<b>NO</b>	27.7	44.7	27.7	
<b>Mujeres</b>	<b>SI</b>	11.9	64.3	23.8	0.093
	<b>NO</b>	27.4	49.4	23.2	

\*Valor de  $p < 0.05$ .

En la Tabla 4.22 se presenta la asociación entre el genotipo rs1861868 del gen FTO y síndrome metabólico (IDF), para la población total y estratificada por género, por medio del modelo dominante.

Observamos un mayor porcentaje de sujetos con síndrome metabólico portadores del alelo A (83.3%) que portadores del alelo G (16.7%), aunque la diferencia no alcanza a ser significativa ( $p=0.147$ ); sin embargo, al estratificar por género vemos que los hombres portadores de al menos 1 alelo A, tienen un riesgo muy alto de desarrollar síndrome metabólico ( $OR=5.3$  IC 1.2-24,  $p=0.029$ ) comparados con los hombres homocigotos GG (Figura 4.29). Este riesgo persiste al ajustar por la ingesta de AGS (%kcal/d ( $p=0.031$ ) y actividad física ( $p=0.040$ ).

**Tabla 4.22 Porcentaje de individuos con síndrome metabólico (IDF) de acuerdo al genotipo rs1861868 del gen FTO.**

rs1861868 (FTO)				
Población	Síndrome metabólico	AA/AG (%)	GG (%)	p*
Total	SI	83.3	16.7	0.147
	NO	75.2	24.8	
Hombres	SI	93.3	6.7	0.017*
	NO	72.3	28.7	
Mujeres	SI	76.2	23.8	0.930
	NO	76.8	23.2	

\*Valor de  $p < 0.05$  con test de  $\chi^2$

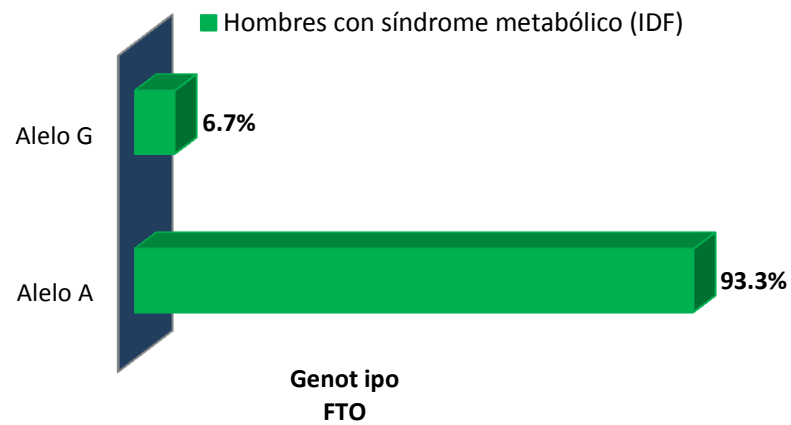


Figura 4.29 Proporción de hombres con síndrome metabólico portadores del alelo A del gen FTO (rs1861868) comparados con los hombres homocigotos al alelo GG. Riesgo calculado por medio de regresión logística, ajustado por actividad física OR=5.3 IC 1.2-24,  $p=0.029$ .



#### 4.1.3.3.6 Interacciones gen-ambiente con el gen FTO

Dado que el ejercicio es uno de los principales factores ambientales que modifican el efecto del genotipo del gen FTO, sobre el fenotipo de obesidad y síndrome metabólico, se realizó un análisis en un modelo de regresión logística ajustando por nivel de actividad física y edad, y encontramos que el riesgo de SM (criterio IDF) en la población general es de 2.14 (IC .989-4.6  $p=0.053$ ) aunque la asociación no alcanzó a ser significativa. Al analizar por género, encontramos un riesgo de síndrome metabólico de 4.7 en los hombres portadores del alelo A, ajustado por actividad física (IC 1.04-21,  $p=0.044$ ).

En la Tabla 4.23 se muestran los resultados en función del ajuste por actividad para el conjunto de la población.

**Tabla 4.23 Variables clínicas y metabólicas de acuerdo al genotipo de FTO (rs1861868), estratificado por nivel de actividad física.**

Variable	Actividad física baja			Actividad física alta		
	AA+AG	GG	P	AA+AG	GG	P
	M±DE	M±DE		M±DE	M±DE	
Peso actual (kg)	77.2±15	70.3±13	<b>0.010*</b>	71.2±16	72.2±15	0.739
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.6±5.7	25.7±4.5	<b>0.020¥</b>	25.0±4.	24.7±3.	0.719
C. de cintura (cm)	95±13	90±10	<b>0.016*</b>	87±12	86±10	0.762
C. cadera (cm)	106±11	103±9	0.120	101±10	100±8	0.455
TAS (mmHg)	127±19	124±13	0.293	121±14	122±12	0.734
TAD (mmHg)	79±11	77±8	0.441	74±10	74±10	0.995
FC (lat/min)	74±10	75±11	0.565	70±12	64±12	<b>0.009*</b>
Glucosa (mg/dl).	97±24	92±13	0.246	90±11	89±6	0.807
Colesterol total	207±39	212±43	0.523	196±34	184±40	<b>0.074§</b>
Colesterol-HDL	56±12	60±13	0.116	64±14	64±12	0.987
Colesterol-LDL	131±29	134±35	0.618	121±28	114±31	0.200
Triglicéridos (mg/dl)	131±82	119±60	0.381	97±44	74±28	<b>0.004*</b>
Relación CT/HDL	3.8±1.0	3.6±1.0	0.410	3.2±.80	2.9±0.6	0.100
% masa grasa	29.2±11	28.8±11	0.828	25.6±10	22.0±10	<b>0.071§</b>
Grasa visceral	7.46±4.5	6.08±3.8	0.106	5.20±4.	4.69±3.	0.508

IMC: índice de masa corporal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, FC: frecuencia cardiaca. \*  $p<0.05$  ANOVA §  $p$  tendencia estadística, ¥ ajustado por edad en un modelo de regresión lineal, \*ajustado por edad y consumo de ácidos grasos saturados

Observamos que aquellos individuos que realizan una actividad física baja y son portadores de al menos 1 alelo A, tienen un riesgo de 5.5 de tener un peso corporal mayor, (IC 1.0-10.0,  $p=0.015$ ) ajustado por edad, género y consumo de ácidos grasos saturados, comparados con los homocigotos al G.

Además encontramos que existe una interacción entre un bajo nivel de actividad física y un alto consumo de ácidos grasos saturados en la expresión del fenotipo peso corporal, en aquellos individuos portadores de al menos 1 alelo de riesgo, comparados con los homocigotos al alelo ancestral ( $79\pm 1$  vs  $72\pm 2$  kg, respectivamente) con una  $p$  de la interacción de 0.015. (Figura 4. 30)

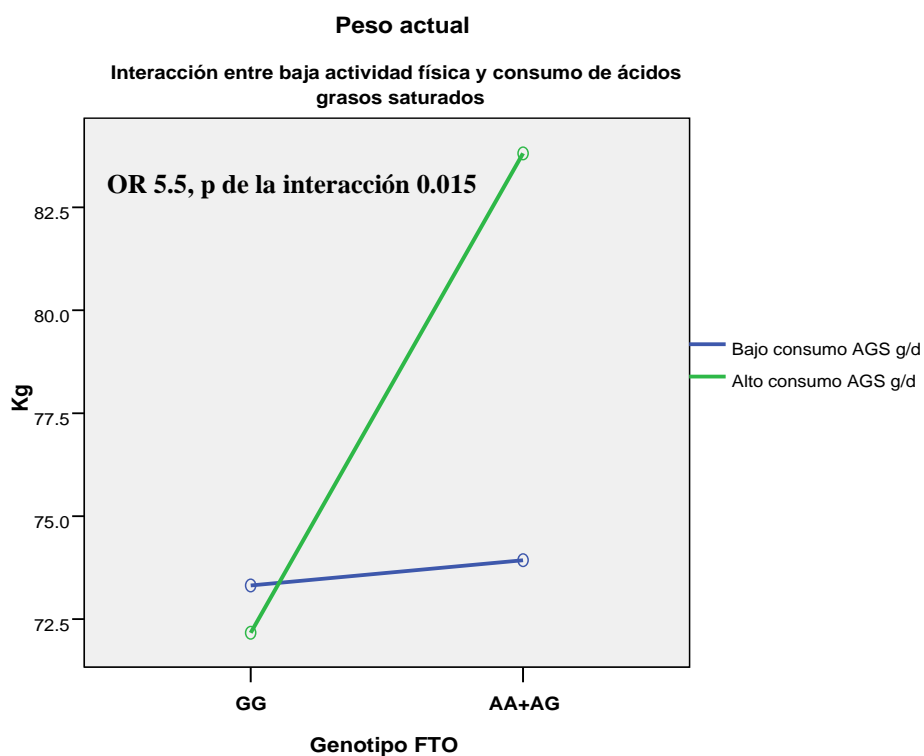


Figura 4.30 Efecto de la interacción entre actividad física baja y consumo de ácidos grasos saturados sobre el peso corporal, asociado a los portadores del alelo minoritario del polimorfismo rs1861868 del gen FTO. El valor de  $p$  es ajustado por edad y género mediante regresión lineal.

Podemos destacar que en los individuos que realizan una actividad física baja y son portadores de al menos 1 alelo A, tienen un riesgo de 2.08 de tener un IMC mayor, (IC .390-3.7,  $p=0.017$ ) ajustado por edad y consumo de ácidos grasos, comparados con los homocigotos al alelo G.

Al igual que con el peso corporal, encontramos que existe una interacción entre un bajo nivel de actividad física y un alto consumo de ácidos grasos saturados en la expresión del fenotipo IMC en aquellos individuos portadores de al menos 1 alelo de riesgo, comparados con los homocigotos al alelo ancestral (IMC  $30\pm 6$  vs  $25\pm 4$ , respectivamente) con una  $p$  de la interacción de 0.012 (Figura 4.31).

### Índice de masa corporal

Interacción entre Actividad física baja y consumo de ácidos grasos saturados

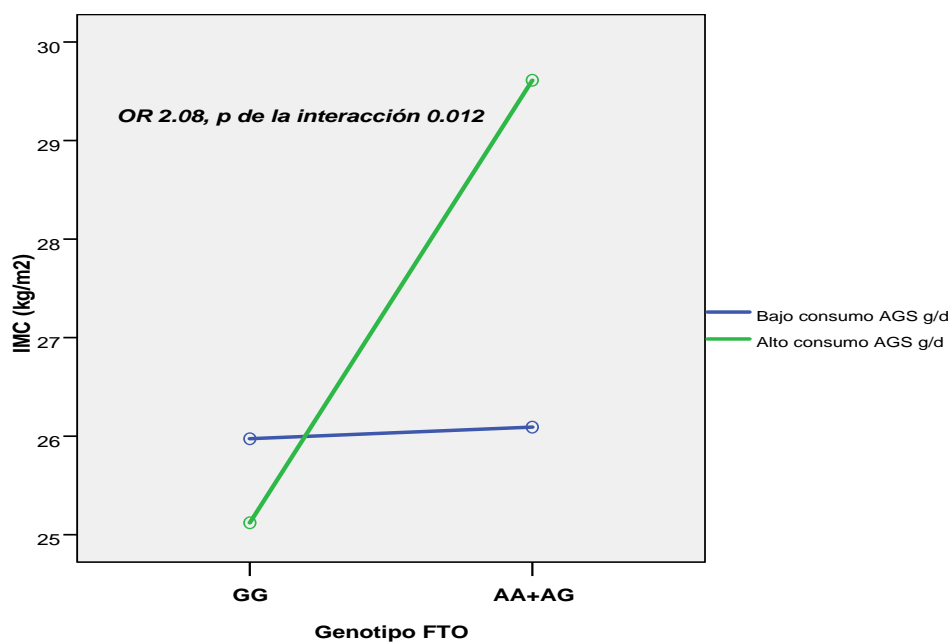


Figura 4.31 Efecto de la interacción entre actividad física baja y alto consumo de ácidos grasos saturados sobre el IMC, asociado a los portadores del alelo minoritario del polimorfismo rs1861868 del gen FTO. El valor de  $p$  es ajustado por edad, y consumo de AGS mediante regresión lineal.

La misma asociación que describimos para el peso y el IMC, la vemos con otro indicador de obesidad abdominal, la circunferencia de cintura. Vemos que en los individuos que realizan una actividad física baja y son portadores de al menos 1 alelo A, tienen un riesgo de  $OR=4.8$  (IC 1.06-8.6,  $p=0.012$ ) de tener mayores cifras de circunferencia abdominal, tras ajustar por edad y consumo de AGS, comparados con los homocigotos al alelo G.

Al igual que con el peso corporal, encontramos que existe una interacción entre un bajo nivel de actividad física y un alto consumo de ácidos grasos saturados en la expresión del fenotipo CC, en aquellos individuos portadores de al menos 1 alelo de riesgo, comparados con los homocigotos al alelo ancestral ( $100\pm 14$  vs  $88.8\pm 10$  cm, respectivamente) con una  $p$  de la interacción de 0.005) (Figura 4.32).

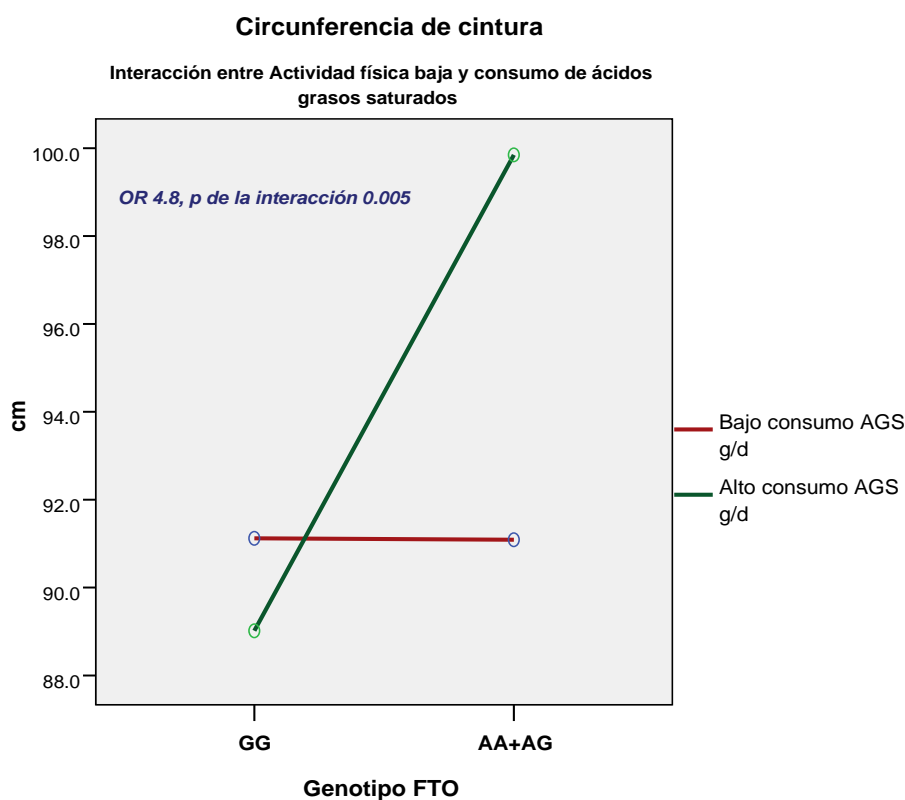


Figura 4.32 Efecto de la interacción entre actividad física baja y alto consumo de ácidos grasos saturados sobre la circunferencia de cintura, asociado a los portadores del alelo minoritario del polimorfismo rs1861868 del gen FTO. El valor de  $p$  es ajustado por edad, y consumo de AGS mediante regresión lineal.

Por otro lado, en el grupo de individuos con actividad física alta, se observa una asociación en los portadores del alelo A a tener mayores cifras de frecuencia cardiaca ( $70\pm 12$  vs  $64\pm 12$  lat/min, OR 4.9, IC .62-9.3,  $p=0.025$ ) y de triglicéridos ( $97\pm 44$  vs  $74\pm 28$  mg/dl, OR 24, IC 9-39,  $p=0.001$ ), después de ajustar por edad, comparados con los portadores homocigotos al alelo G (Figura 4.33).

En el mismo grupo de sujetos, observamos que los portadores del alelo A tienen mayores niveles de colesterol sérico, ( $196\pm 34$  vs  $184\pm 40$  mg/dl, OR 14, IC 2.3-26,  $p=0.020$ ), después de ajustar por edad; y mayor porcentaje de grasa corporal ( $25.6\pm 10$  vs  $22\pm 10\%$ , OR 4, IC .44-7,  $p=0.031$ ) comparados con los portadores homocigotos del alelo G.

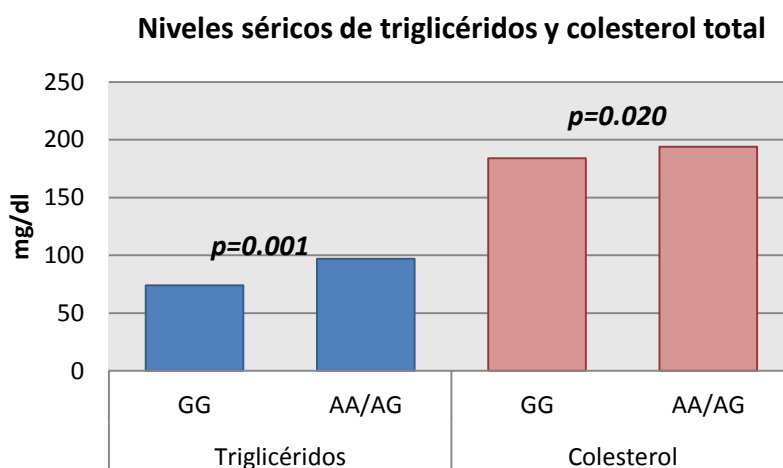


Figura 4.33. Niveles de triglicéridos y colesterol total en individuos con actividad física alta, según el genotipo del polimorfismo rs1861868 del gen FTO. Valor de  $p$  ajustado por edad.

Al estratificar por género, notamos que son los hombres con alelo A los que tienen mayores niveles de colesterol total ( $199\pm 37$  vs  $174\pm 36$  mg/dl,  $p=0.025$ ), mayores niveles de cLDL ( $128\pm 31$  vs  $109\pm 24$  mg/dl,  $p=0.031$ ) y mayor relación CT/HDL ( $3.5\pm .9$  vs  $3.0\pm .6$  mg/dl,  $p=0.039$ ) que los hombres con genotipo GG.

#### 4.1.3.4 Estudio del polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 y su asociación con glucosa y el peso corporal

En la Tabla 4.24 se muestran los datos con las principales variables con las que se ha encontrado asociado el gen TCF7L2 (modelo aditivo), glucosa y peso corporal, en la población total y por género.

Encontramos que tanto en población total como estratificada por género, el ser portador del alelo T, se asocia con mayores niveles de glicemia ( $p=0.027$ ). Al ajustar por género, edad e IMC, la asociación entre los individuos portadores de dos copias del alelo T y la glicemia continua siendo significativa para la población en su conjunto ( $99\pm 34$  vs  $93\pm 15$  y  $90\pm 11$  mg/dl, respectivamente,  $OR= 6.8$ , IC 2.0-11,  $p=0.006$ ).

**Tabla 4.24 Asociación entre glicemia y peso, en función del genotipo de TCF7L2, en población total y estratificada por género.**

Variable	Población general	rs7903146			p*	p**
		TT Media $\pm$ DS	CT Media $\pm$ DS	CC Media $\pm$ DS		
Glucosa (mg/dl)	Hombres	108 $\pm$ 52	93.5 $\pm$ 16	94.5 $\pm$ 12	0.081	0.043
	Mujeres	93 $\pm$ 13	92 $\pm$ 14	88 $\pm$ 9	0.047	0.021
	Total	99 $\pm$ 34	93 $\pm$ 15	91 $\pm$ 11	<b>0.006¥</b>	0.001
Peso (Kg)	Hombres	80.3 $\pm$ 9	84.4 $\pm$ 11	83.2 $\pm$ 15	0.640	0.426
	Mujeres	67.9 $\pm$ 15	65.7 $\pm$ 13	69.2 $\pm$ 14	0.350	0.349
	Total	72.6 $\pm$ 14	72.2 $\pm$ 15	74.7 $\pm$ 16	0.276	0.450

\*p valor <0.05 para comparación de medias con ANOVA Valor p\*\* tendencia lineal  
¥ajustada por género, edad y actividad física

En relación al peso corporal se notan discretas diferencias entre los homocigotos al alelo T en comparación con los homocigotos C (los primeros tienen menor peso), tanto en población general como por género, aunque estas diferencias no son significativas.

Si hacemos el mismo análisis pero estratificado por obesidad, encontramos que tanto la población en general como los hombres obesos portadores del alelo T, tienen una tendencia a tener menor peso que aquellos con alelo C ( $88.8\pm 11$  vs  $94.7\pm 13$ kg,  $p=0.325$ ,  $ptend=0.192$  y  $89.2\pm 5$  vs  $105.8\pm 14$ kg,  $p=0.134$ ,  $ptend=0.052$ , respectivamente), tras ajustar por edad la significación mejora ( $p=0.65$  y  $p=0.67$ , respectivamente) pero continua siendo solo una tendencia.

En la Tabla 4.25 observamos la asociación del polimorfismo rs7903146 y la diabetes de acuerdo a las 3 clasificaciones más importantes: diabetes tipo 2 (Asociación Americana de Diabetes/glucosa  $\geq 126$ mg/dl), International Diabetes Federation (glucosa  $\geq 100$ mg/dl), y del ATP-III (glucosa  $\geq 110$ mg/dl).

Tabla 4.25 Proporción de individuos con disglucemia de acuerdo a criterios ADA/IDF/ATP-III en función del genotipo rs7903146 del gen TCF7L2.						
rs7903146 (TCF7L2)						
Criterio ADA	Diabetes Glucosa $\geq 126$	CC (%)	CT (%)	TT (%)	p*	p**
Total	SI	12.5	62.5	25	0.203	0.094
	NO	43.8	42	14.2		
Hombres	SI	20	40	40	0.228	0.107
	NO	46.6	39.7	13.8		
Mujeres	SI	0	100	0	<b>0.145§</b>	
	NO	42.3	43.3	14.4		
Criterio IDF	Glucosa $\geq 100$	CC (%)	CT (%)	TT (%)	p*	p**
Total	SI	34.8	43.9	21.2	<b>0.138§</b>	0.053
	NO	45.2	42.1	12.7		
Hombres	SI	43.3	36.7	20	0.659	0.107
	NO	46.2	40.7	13.2		
Mujeres	SI	27.8	50	22.2	<b>0.114§</b>	0.038
	NO	44.6	42.9	12.5		
Criterio ATP-III	Glucosa $\geq 110$	CC (%)	CT (%)	TT (%)	p*	p**
Total	SI	28	44	28	<b>0.037¥</b>	0.034
	NO	43.3	42.3	13.3		
Hombres	SI	30.8	38.5	30.8	0.205	0.104
	NO	47.2	39.8	13		
Mujeres	SI	25	50	25	0.369	0.160
	NO	42.7	43.8	13.5		

*\*p<0.05 con  $\chi^2$ , \*\*p de tendencia lineal con prueba de  $\chi^2$  p¥ ajustado por edad, género e IMC con Regresión Logística*

Cabe destacar que prácticamente todas las mujeres con diabetes tipo 2 (ADA) fueron heterocigotas al alelo T; la asociación no alcanza la significación seguramente por el escaso número de casos con la enfermedad ( $p=0.145$ ). Con el modelo dominante observamos una prevalencia de 3.8% de diabetes en los portadores de al menos 1 alelo T, comparados con el .7% de los homocigotos CC (OR=5.4 IC .690-44,  $p=0.07$ ).

En base a los criterios de ATP-III vemos que el riesgo de disglucemia (OR) asociado a los portadores del alelo minoritario del polimorfismo rs7903146 del gen de

TCF7L2 frente a los homocigotos salvajes, tras ajustar por edad, género e IMC mediante regresión logística es de OR=4.14 (IC 1.0-15, p=0.037).

Por otra parte en la Tabla 4.26, se muestra la comparación entre el modelo dominante (agrupando los homocigotos al alelo ancestral –TT– más los hetegocigotos, en comparación con los homocigotos al alelo mutante –CC–) y el recesivo (agrupando los homocigotos al alelo mutante –CC– más los hetegocigotos, en comparación con los homocigotos al alelo ancestral –TT–) en relación a las dos variables principales asociadas al polimorfismo del gen TCF7L2, el peso y la glicemia.

Parece ser que en relación al peso, el modelo dominante predice mejor la relación entre el peso y el alelo de riesgo (T), ya que tanto en población general como en el grupo de mujeres observamos una tendencia a tener menos peso en comparación con los portadores homocigotos al alelo C (72.3±15 vs 74.7±16 kg, p=0.131, y 66.3±14 vs 69.2±14 kg, p=0.051), respectivamente, ajustado por edad. Con el modelo recesivo se observa la misma tendencia aunque las diferencias son menos significativas.

Tabla 4.26 Peso y glucosa, en población total y estratificada por género, según el genotipo de TCF7L2 (Modelo dominante y modelo recesivo).				
Variable	Modelo dominante	rs7903146 TCF7L2		p*
		TT/TC Media ± DS	CC Media ± DS	
Peso (kg)	Hombres	83.3 ± 10	83.2 ± 15	0.954
	Mujeres	66.3 ± 14	69.2 ± 14	<b>0.051*</b>
	Total	72.3 ± 15	74.7 ± 16	0.131*
Glucosa (mg/dl)	Hombres	97.4 ± 30	94.5 ± 12	0.517
	Mujeres	92.8 ± 14	88.5 ± 9	<b>0.032*</b>
	Total	94.5 ± 21	90.8 ± 11	0.073§
	Modelo recesivo	TT Media ± DS	CT/CC Media ± DS	p*
Peso (kg)	Hombres	80.3 ± 9	83.7 ± 13	0.307
	Mujeres	67.9 ± 16	67.4 ± 14	0.852
	Total	72.6 ± 15	73.4 ± 16	0.748
Glucosa (mg/dl)	Hombres	108 ± 52	94 ± 14	<b>0.007*</b>
	Mujeres	93 ± 13	90 ± 12	0.258
	Total	99 ± 34	91 ± 13	<b>0.006~</b>

*\*p valor <0.05 para comparación de medias con ANOVA, \*ajustado x edad § p valor que indica que hay tendencia a la significación estadística, ~ ajustado por edad e IMC*



En relación a la variable glucemia, encontramos que el modelo dominante predice mejor la asociación entre glucosa y el genotipo TCF7L2 en mujeres, ( $92.8 \pm 14$  vs  $88.5 \pm 9$  kg,  $p=0.032$ ) ajustada por edad.

Por otro lado, con el modelo recesivo vemos que el tener las dos copias del alelo (TT) se asocia con mayores niveles de glucosa en población total, ajustado por edad e IMC ( $99 \pm 34$  vs  $91 \pm 13$  kg,  $p=0.006$ ), y en hombres ajustada por edad ( $108 \pm 52$  vs  $94 \pm 14$  kg,  $p=0.007$ ), comparados con los portadores del alelo ancestral.

Al estratificar por la presencia de obesidad encontramos diversas asociaciones entre algunas variables bioquímicas y clínicas en el grupo de mujeres con obesidad (IMC >30) (Tabla 4.27). Como se puede observar, son los valores crudos, ya que al momento de ajustar por las distintas variables de confusión, la tendencia se perdía. En el grupo de hombres con obesidad no se encontraron diferencias.

Variable	Rs7903146 TCF7L2		p*
	TT/TC	CC	
	Media $\pm$ DS	Media $\pm$ DS	
Acido urico (mg/dl)	5.7 $\pm$ 1.3	4.9 $\pm$ 1.1	<b>0.043*</b>
Colesterol HDL (mg/dl)	55 $\pm$ 8.7	61 $\pm$ 13	<b>0.073</b>
Triglicéridos (mg/dl)	168 $\pm$ 66	135 $\pm$ 64	<b>0.097</b>
Triglicéridos (log)	5.05 $\pm$ 0.39	4.8 $\pm$ 0.41	<b>0.058</b>
Frecuencia cardiaca (lat/min)	78 $\pm$ 8	81 $\pm$ 9	<b>0.083</b>
Indice cintura-cadera	0.89 $\pm$ .05	0.85 $\pm$ .06	<b>0.039*</b>
Tensión arterial sistólica (mmHg)	135 $\pm$ 16	126 $\pm$ 14	<b>0.084</b>

\*p valor <0.05 para comparación de medias con ANOVA

No se encontró asociación con hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia con ninguno de los modelos de análisis del genotipo.

#### 4.1.3.4.1 Interacción gen\*ambiente del gen TCF7L2

##### 4.1.3.4.1.1 Actividad física y gen TCF7L2 sobre la glicemia

Así mismo, encontramos una interacción entre el nivel de actividad física y el gen TCF7L2 sobre la glicemia, ya que la actividad física baja se asocia significativamente con mayores niveles de glucosa entre los individuos portadores del genotipo TT, en comparación con los individuos portadores de los genotipos CT y CC ( $110 \pm 47$  vs  $93 \pm 15$  mg/dl, OR= 6.2, IC 2.15-11,  $p=0.005$ ,  $p$  de la interacción 0.002), (Figura 4.34).

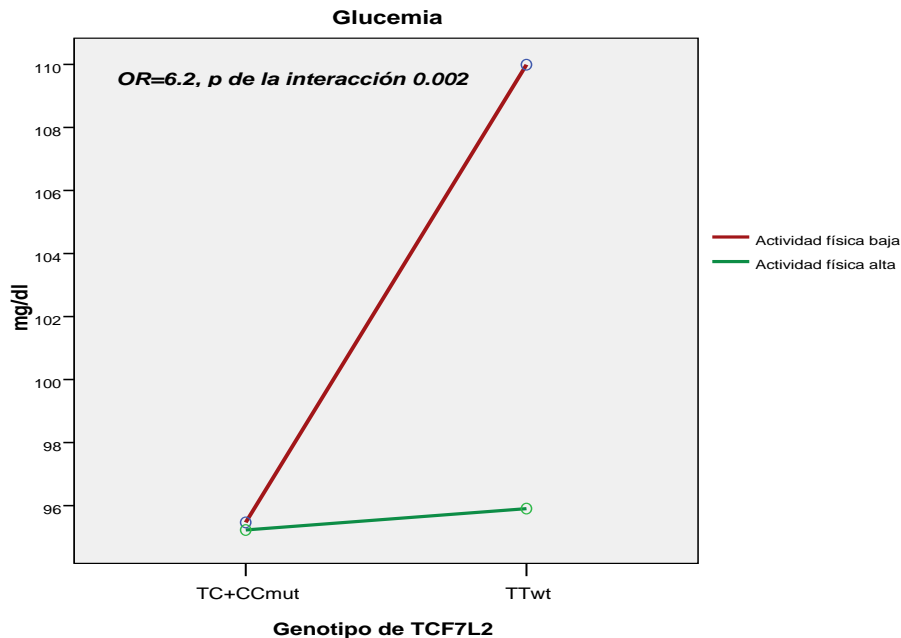


Figura 4.34 Efecto de la interacción entre la actividad física y alelo T del gen TCF7L2 sobre la glicemia en población general. El valor de  $p$  es ajustado por género, edad, actividad física y consumo de AGS mediante regresión lineal.

#### 4.1.3.4.1.2 Efecto de la obesidad y el gen TCF7L2 sobre la glucosa

Dado que en estudios previos se ha observado que la obesidad podría estar confundiendo la asociación entre el alelo de riesgo y los niveles de glicemia, analizamos la muestra para evaluar si existía interacción y encontramos que en la población general, aquellos individuos homocigotos TT tenían mayores niveles de glucosa ( $128 \pm 65$  vs  $100 \pm 18$ ,  $p < 0.001$ ) solo si eran además obesos, tras el ajuste por edad, género e IMC, en comparación con los portadores del alelo mayoritario (OR 6.8 IC 2-11,  $p$  de la interacción IMC/TCF7L2  $p < 0.001$ ) (Figura 4.35).

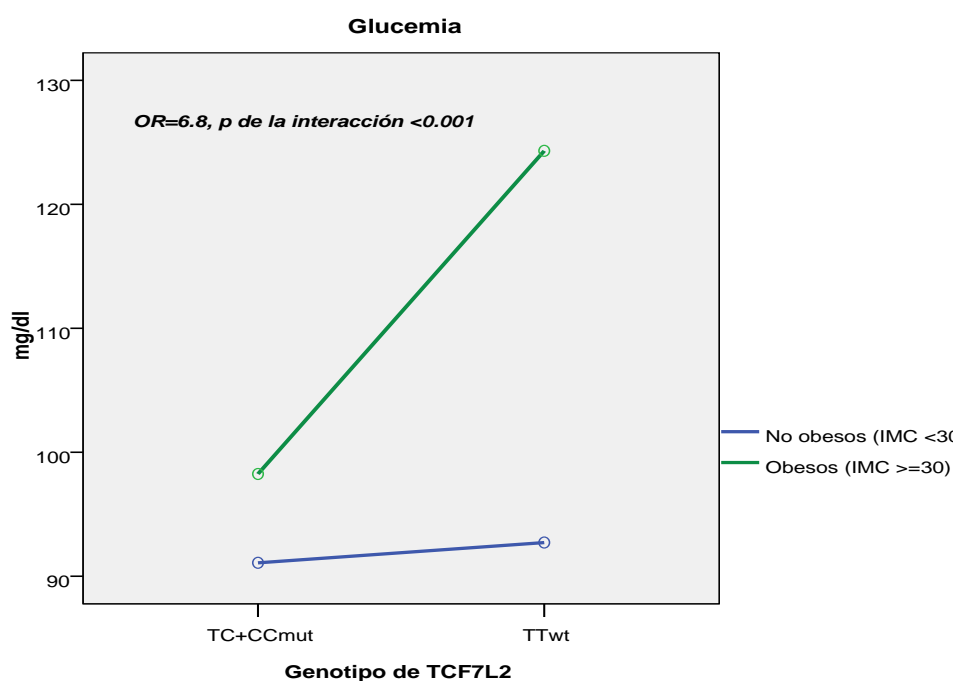


Figura 4.35 Efecto de la interacción entre la obesidad y alelo T del gen TCF7L2 sobre la glicemia en población general. El valor de  $p$  es ajustado por género, edad e IMC mediante regresión lineal.

#### 4.1.3.4.1.3 Interacción entre consumo de hidratos de carbono y el gen TCF7L2

Con el modelo recesivo, encontramos que la asociación en población general, entre el genotipo TCF7L2 y la glicemia -ajustando por edad, género, IMC y consumo de hidratos de carbono- está modificada por el consumo de hidratos de carbono (HC),  $p=0.015$  ( $p$  interacción  $p=0.001$ ).

Por lo que observamos que aquellos individuos homocigotos para el alelo T y que además tienen un consumo bajo de HC, tienen mayores niveles de glucosa, en comparación con los individuos con un consumo bajo de HC pero con genotipo TC y CC ( $107 \pm 43$  vs  $91 \pm 10$ ,  $p=0.015$ ), tras ajustar por género, edad, IMC y consumo de HC (Figura 4.36).

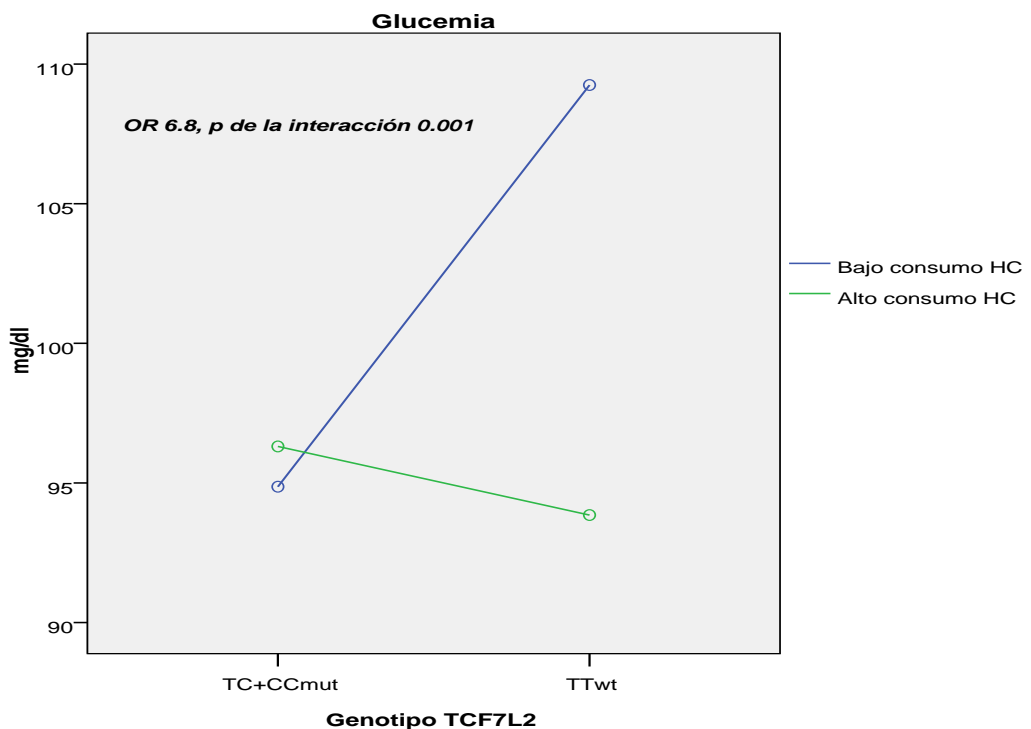


Figura 4.36 Efecto de la interacción entre el consumo de hidratos de carbono y alelo T del gen TCF7L2 sobre la glicemia en población general. El valor de  $p$  es ajustado por género, edad, IMC y consumo de HC mediante regresión lineal.

#### 4.1.3.4.2 Estudio del polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 y su asociación con síndrome metabólico

En la Tabla 4.28 se describe la proporción de sujetos con síndrome metabólico en función del modelo aditivo del polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2, para población general y estratificada por género.

Observamos que en la población en su conjunto, encontramos que los individuos con genotipo CT, tienen mayor riesgo de tener síndrome metabólico (IDF) en comparación con los portadores homocigotos TT y CC, ajustando por edad, IMC y consumo de ácidos grasos saturados, aunque esta diferencia no alcanza la significación estadística (OR=2.4 IC .892-6.8,  $p=0.08$ ). Al usar el modelo dominante el riesgo varía ligeramente pero mejora la significación (OR=2.0 IC .988-4.0,  $p=0.05$ ).

Tabla 4.28 Porcentaje de individuos con Síndrome Metabólico (IDF) de acuerdo al genotipo rs7903146 del gen TCF7L2.						
		rs7903146 (TCF7L2)				
	Síndrome metabólico	CC (%)	CT (%)	TT (%)	p*	p**
Total	SI	34.7	45.8	19.4	0.181	0.068
	NO	45.5	41.5	13		
Hombres	SI	46.7	33.3	20	0.571	
	NO	45.1	41.8	13.2		
Mujeres	SI	26.2	54.8	19	0.061*	0.034
	NO	45.7	41.4	13		

*\*p valor <0.05 para comparación de proporciones con regresión logística, \*ajustado x edad §p valor que indica que hay tendencia a la significación estadística*

Haciendo el mismo análisis por género, encontramos que las mujeres portadoras de al menos 1 alelo T, tienen mayor riesgo de tener síndrome metabólico (ATP-III) en comparación con aquellas mujeres con genotipo CC, ajustando por IMC y consumo de ácidos grasos saturados (OR=2.6 IC .995-7,  $p=0.05$ ). Al usar el modelo dominante el riesgo varía ligeramente pero mejora la significación (OR=2.7 IC 1.0-6.9,  $p=0.033$ ).

Al analizar con los criterios de IDF, la asociación es más fuerte entre el ser mujer portador de al menos 1 alelo T y tener síndrome metabólico, ajustado por edad, IMC y consumo de AGS (OR=4 IC 1.4-11,  $p=0.008$ ).

#### 4.1.3.5 Estudio de los polimorfismos rs854560 y rs662 del gen PON1

##### 4.1.3.5.1 POLIMORFISMO Q192R

Se estudiaron 2 polimorfismos del gen PON1, el primero (rs662) incluye el reemplazo de una glutamina (Q) por una arginina (R) en la posición 192, y el segundo (rs854560) un cambio de una leucina (L) por una metionina (M) en la posición 55. En la Tabla 4.29 se muestran los resultados del análisis de asociación entre el polimorfismo Q192R del gen de PON1 y las variables clínicas más importantes, peso, IMC, circunferencia de cintura, tensión arterial, y en la Tabla 4.30 los niveles plasmáticos de glucosa y lípidos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el polimorfismo Q192R con respecto a estas variables ni en la población total ni estratificada por género. Al analizar las mismas variables usando un modelo dominante (agrupando los heterocigotos con los homocigotos al alelo ancestral en comparación con los homocigotos al alelo mutante) así como un modelo recesivo (comparar a los portadores del alelo Q frente a los homocigotos del alelo R) tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 4.29 Asociación entre las variables metabólicas, en función del genotipo del polimorfismo Q192R del gen PON1, en población total y estratificada por género.**

Variable	Población general	rs662			p*
		QQ Media ± DS	QR Media ± DS	RR Media ± DS	
Peso (Kg)	Hombres	82 ± 12	82 ± 13	88 ± 18	0.521
	Mujeres	67.8 ± 15	67.2 ± 13	69.4 ± 12	0.834
	Total	73.4 ± 16	73.6 ± 15	74.6 ± 16	0.452§
Circunferencia de Cintura (cm)	Hombres	94.5 ± 13	94.1 ± 12	97.0 ± 13	0.904
	Mujeres	87.8 ± 12	88.3 ± 11	89.0 ± 12	0.844
	Total	90.2 ± 13	90.7 ± 12	91.2 ± 12	0.537§
Índice de Masa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	Hombres	26 ± 4	26 ± 4	28 ± 5	0.550
	Mujeres	25.6 ± 6	25.3 ± 5	26.6 ± 5	0.639
	Total	26 ± 5	25.8 ± 5	27 ± 5	0.340§
Tensión Arterial Sistólica (mmHg)	Hombres	132 ± 15	129.8 ± 16	126 ± 7	0.597
	Mujeres	120 ± 16	120 ± 15	119 ± 16	0.466
	Total	125 ± 17	125 ± 16	121 ± 15	0.830§
Tensión Arterial Diastólica (mmHg)	Hombres	77 ± 12	77 ± 10	78 ± 9	0.794
	Mujeres	76 ± 10	76 ± 11	78 ± 9	0.919
	Total	76 ± 11	77 ± 10	77 ± 8	0.544§

\*p valor no ajustada para comparación de medias or ANOVA Valor p\*\* tendencia lineal, § p>0.05valor ajustada por edad y género

En la Tabla 4.30 se puede ver que en la población total existe una asociación con mayores niveles de glucosa en los sujetos con genotipo RR, aún tras ajustar por edad y género ( $p=0.016$ ), en los hombres esta asociación también es estadísticamente significativa y con tendencia lineal (RR  $115 \pm 78$  vs QQ  $92 \pm 13$ ,  $p=0.036$ ,  $p_{\text{tend}}=0.023$ ), pero en las mujeres no la vemos.

En relación al perfil de lípidos, solo se observa una tendencia para la población total y las mujeres con alelo Q, a tener mayores niveles de colesterol total, cLDL y relación CT/HDL, comparados con los portadores del alelo R, aunque ninguna asociación alcanza la significación estadística.

**Tabla 4.30 Asociación entre las variables bioquímicas, en función del genotipo del polimorfismo Q192R del gen PON1, en población total y estratificada por género.**

Variable	Población general	rs662			p*	p**
		QQ Media $\pm$ DS	QR Media $\pm$ DS	RR Media $\pm$ DS		
Glucosa (mg/dl)	Hombres	95 $\pm$ 15	92 $\pm$ 13	115 $\pm$ 78	<b>0.036</b>	0.023
	Mujeres	92 $\pm$ 13	89 $\pm$ 9	93 $\pm$ 18	0.308	
	Total	93 $\pm$ 14	90 $\pm$ 11	99 $\pm$ 43	<b>0.016</b> ¥	
Colesterol Total (mg/dl)	Hombres	198 $\pm$ 39	196 $\pm$ 33	194 $\pm$ 30	0.925	
	Mujeres	206 $\pm$ 40	203 $\pm$ 39	189 $\pm$ 30	0.207	0.077
	Total	203 $\pm$ 40	200 $\pm$ 37	190 $\pm$ 30	0.256	0.100
Colesterol-HDL (mg/dl)	Hombres	54 $\pm$ 12	57 $\pm$ 13	52 $\pm$ 9	0.282	
	Mujeres	63 $\pm$ 13	63 $\pm$ 14	67 $\pm$ 13	0.512	
	Total	60 $\pm$ 13	60 $\pm$ 14	63 $\pm$ 13	0.688§	
Colesterol-LDL (mg/dl)	Hombres	127 $\pm$ 32	126 $\pm$ 29	123 $\pm$ 30	0.895	
	Mujeres	128 $\pm$ 32	127 $\pm$ 30	112 $\pm$ 23	0.120	0.042
	Total	127 $\pm$ 32	126 $\pm$ 30	115 $\pm$ 25	0.139	0.048
Triglicéridos (mg/dl)	Hombres	129 $\pm$ 101	106 $\pm$ 46	125 $\pm$ 50	0.321	
	Mujeres	108 $\pm$ 53	102 $\pm$ 57	92 $\pm$ 44	0.400	
	Total	115 $\pm$ 74	103 $\pm$ 52	101 $\pm$ 47	0.221	
Relación CT/cHDL	Hombres	3.8 $\pm$ 1	3.6 $\pm$ .9	3.8 $\pm$ .9	0.424	
	Mujeres	3.3 $\pm$ .9	3.3 $\pm$ .8	2.8 $\pm$ .5	0.079§	0.027
	Total	3.5 $\pm$ 1	3.4 $\pm$ .9	3.1 $\pm$ .8	0.136§	0.049

\*p valor no ajustada para comparación de medias or ANOVA Valor p\*\* tendencia lineal  
 §  $p > 0.05$  valor ajustada por edad y género ¥  $p < 0.05$  ajustada por género y edad

En cambio, al estratificar a la población por obesidad (en base al IMC) y usando el modelo dominante (RR/QQ+QR), encontramos que el alelo R está asociado a menores cifras de tensión arterial sistólica, ya que los individuos obesos con genotipo RR ( $117 \pm 8$  mmHg) presentaron menor TAS, en comparación con los individuos obesos portadores del alelo Q ( $136 \pm 18$  mmHg)  $p=0.002$  (ajustado por edad, género, y actividad física) (Figura 4.37).

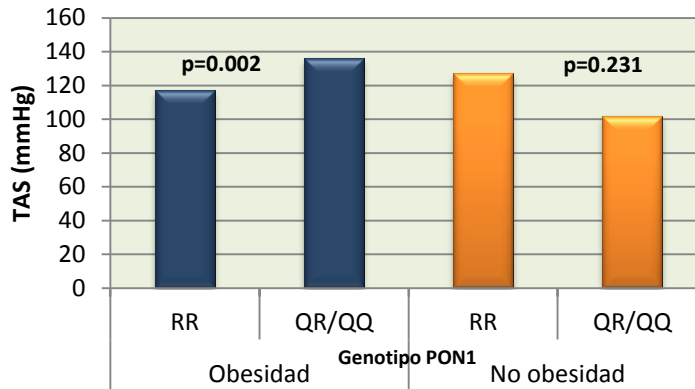


Figura 4.37. Niveles de tensión arterial sistólica en obesos y no obesos (IMC) según el genotipo del polimorfismo Q192R del gen PON1. Valor de p ajustado por edad, género, y actividad física con modelo de regresión lineal.

Dado que el modelo dominante predice mejor la asociación entre el polimorfismo Q192R, realizamos un análisis estratificado por obesidad, pero esta vez usando la circunferencia de cintura como criterio diagnóstico (IDF) y encontramos diferencias importantes entre obesos y no obesos.

En el grupo de no obesos, los individuos con genotipo RR mostraron un IMC mayor que aquellos con genotipo QQ y QR ( $24.6 \pm 2.6$  vs  $22.1 \pm 2.4$ ,  $p=0.018$ ) ajustado por edad y género; mientras que en el grupo de obesos se observaron diferencias importantes en el perfil bioquímico (glucosa, colesterol total, cHDL, cLDL y ratio CT/HDL). Los individuos obesos con genotipo RR tienen niveles de glucosa mayores que en los obesos con genotipo QR/QQ ( $105 \pm 54$  vs  $95 \pm 13$ ,  $p=0.005$ ), después de ajustar por edad y género (Figura 4.38).

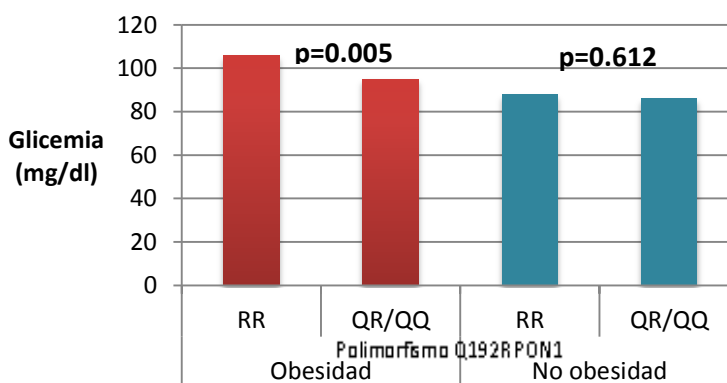


Figura 4.38 Niveles de glucosa en obesos y no obesos (circunferencia de cintura/criterio IDF) según el genotipo del polimorfismo Q192R de PON1.



También tienen el colesterol HDL más alto y el cLDL más bajo, ( $64\pm 13$  mg/dL vs  $57\pm 13$ mg/dL;  $p=0.045$ ) y ( $117\pm 24$  vs  $136\pm 30$ ,  $p=0.013$ ), ajustado por edad, respectivamente. Finalmente, la relación CT/HDL, también es menor en aquellos pacientes obesos con genotipo RR ( $3.15\pm 0.8$  vs  $3.8\pm 0.9$ ,  $p=0.006$ ), en comparación con los individuos obesos con genotipo Q, después de ajustar por género, edad y actividad física (Figura 4.39).

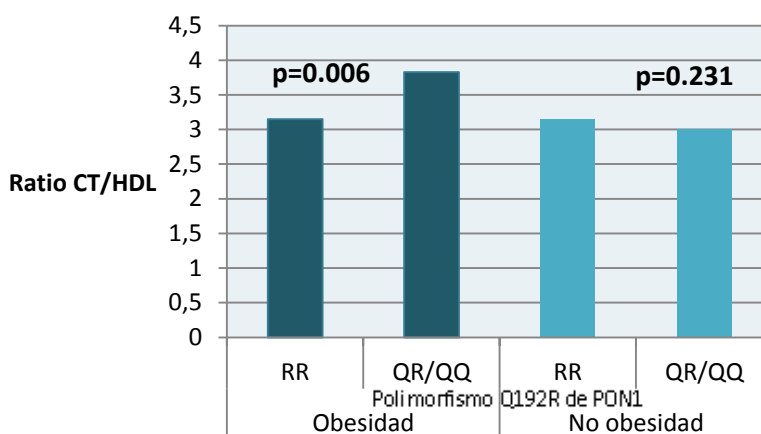


Figura 4.39 Relación colesterol total/colesterol HDL en obesos y no obesos según el genotipo del polimorfismo Q192R de PON1.

Si estratificamos a la población total de acuerdo al nivel de actividad física, encontramos que los individuos que realizan baja actividad física y son homocigotos QQ, tienen menores niveles de cHDL ( $55\pm 12$  vs  $59.7\pm 12$ ,  $p=0.016$ ), ajustado por género, mayores niveles de triglicéridos ( $142\pm 93$  vs  $112\pm 51$ ,  $p=0.013$ ) (Figura 4.40) y una mayor relación CT/HDL ( $4\pm 1$  vs  $3.5\pm 0.9$ ,  $p=0.019$ ), todos ajustados por género, edad e IMC, en comparación con individuos con actividad física baja portadores del alelo R (Figura 4.41).

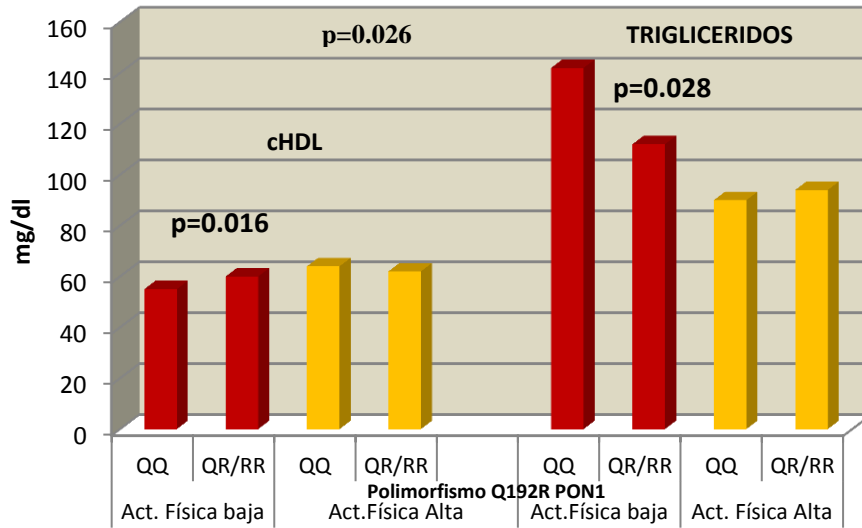


Figura 4.40 Relación entre los niveles de cHDL y triglicéridos en individuos con genotipo Q192R y la actividad física. El valor de p ajustada por edad, género e IMC.

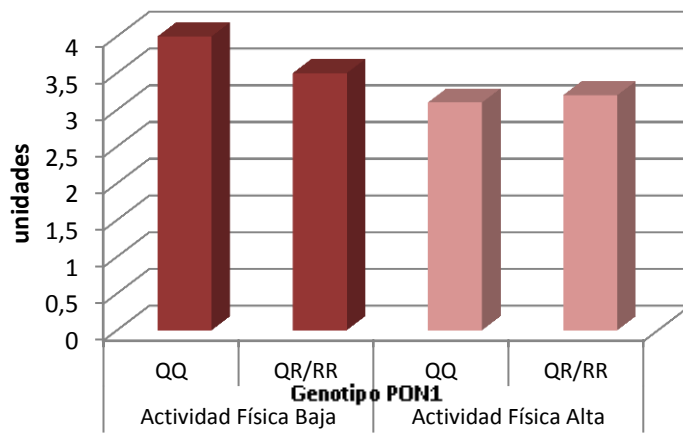


Figura 4.41 Relación CT/HDL en individuos según el genotipo Q192R y que realizan baja actividad física. El valor de p ajustada por edad, género e IMC.

#### 4.1.3.5.2 Polimorfismo Q192R de PON1 y síndrome metabólico y sus componentes

Existe una interacción entre la actividad física y el efecto del genotipo QQ sobre el síndrome metabólico (IDF), ya que aquellos pacientes con baja actividad física tuvieron mayor riesgo de SM (OR 2.27, IC 1.13-4.5,  $p=0.020$ ) (Figura 4.42).

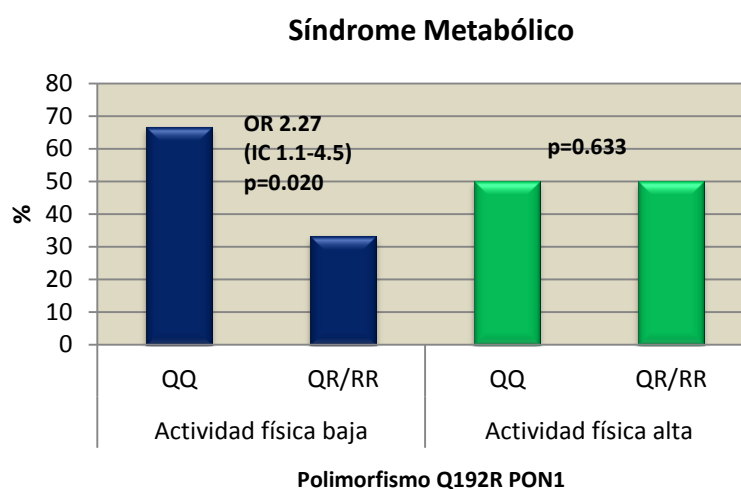


Figura 4.42 Porcentaje de individuos con síndrome metabólico (IDF) y actividad física baja y su asociación con genotipo Q192R del gen PON1.

En el grupo de individuos con baja actividad física se observó un mayor riesgo de hipoalfalipoproteinemia (HDL<40 en hombres y <50 en mujeres) asociado al genotipo QQ, riesgo de 2.98 (IC 1.18-7.5,  $p=0.020$ , riesgo crudo), comparados con aquellos individuos con genotipo R. También se encontró una tendencia a un mayor riesgo de hipertensión arterial (ATP-III) en individuos con genotipo QQ y baja actividad física, OR 1.87 (IC .996-3.5,  $p=0.052$ ), aunque no alcanzó la significación estadística.

#### 4.1.3.6 POLIMORFISMO L55M

En la Tabla 4.31 se muestran los resultados del análisis de asociación entre el polimorfismo L55M del gen PON1 y las variables clínicas más importantes, peso, circunferencia de cintura, IMC, tensión sistólica y diastólica y frecuencia cardiaca, en población general y dividida por género.

**Tabla 4.31 Asociación entre las variables metabólicas, en función del genotipo del polimorfismo L55M del gen PON1, en población total y estratificada por género.**

Variable	Población general	rs854560			p*	ptend
		MM Media ± DS	ML Media ± DS	LL Media ± DS		
Peso (Kg)	Hombres	82 ± 12	83 ± 15	83 ± 8	0.864	0.695
	Mujeres	67 ± 13	68 ± 15	70 ± 14	0.568	0.288
	Total	73.7 ± 15	73.3 ± 16	75.5 ± 13	0.641	-
Circunferencia de Cintura (cm)	Hombres	92.8 ± 10	94.6 ± 14	97.5 ± 11	0.461	0.222
	Mujeres	87.6 ± 12	88.7 ± 12	89.5 ± 11	0.776	0.521
	Total	89.6 ± 11	90.7 ± 13	92.5 ± 11	0.457	-
Índice de Masa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	Hombres	26.3 ± 4	26.8 ± 5	26.8 ± 3	0.836	0.668
	Mujeres	25.3 ± 5	25.8 ± 6	26.3 ± 5	0.735	0.454
	Total	25.7 ± 4	26.1 ± 5	26.5 ± 4	0.647	-
Tensión Arterial Sistólica (mmHg)	Hombres	127 ± 14	132 ± 16	134 ± 14	0.201	0.127
	Mujeres	119 ± 14	121 ± 16	123 ± 17	0.664	0.380
	Total	122 ± 14	125 ± 17	127 ± 17	0.267	0.125
Tensión Arterial Diastólica (mmHg)	Hombres	76 ± 10	75 ± 11	82 ± 12	0.165	0.104
	Mujeres	74 ± 10	77 ± 10	79 ± 12	<b>0.025§</b>	0.069
	Total	75 ± 10	77 ± 10	80 ± 12	<b>0.041¥</b>	0.015
Frecuencia cardíaca (lat/min)	Hombres	63 ± 11	66 ± 12	75 ± 14	<b>0.009</b>	<b>0.002</b>
	Mujeres	73 ± 10	75 ± 10	77 ± 11	0.183	0.081
	Total	69 ± 12	72 ± 11	77 ± 12	<b>0.006</b>	<b>0.001</b>

\*p valor no ajustada para comparación de medias or ANOVA Valor p\*\* tendencia lineal, § ajustada por edad e IMC, ¥ajustado por edad, actividad física, tabaquismo e IMC

Al comparar los homocigotos LL con los portadores del alelo M, se observa que los niveles de tensión arterial diastólica es mayor en individuos LL, comparados con los individuos MM; al ajustar por edad, actividad física e IMC (80 ±12 vs 75 ±10, p=0.040) (Figura 4.43).

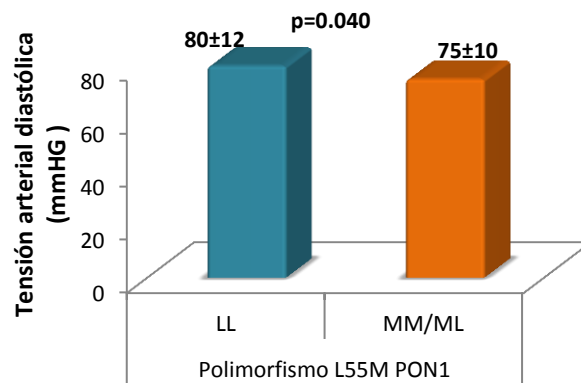


Figura 4.43 Asociación entre la tensión arterial diastólica de acuerdo al genotipo L55M del gen PON1 en población general. Valor de OR y p ajustada por edad, IMC y actividad física en un modelo de regresión lineal.

Usando regresión lineal, observamos que las mujeres portadoras de al menos 1 alelo L, tienen mayor riesgo de tener la tensión diastólica alta ( $p=0.038$ ), comparadas con las mujeres con genotipo MM, ajustado por edad e IMC. Esta asociación no se observa en los hombres.

En la Tabla 4.32 se muestran los resultados del análisis de asociación entre el polimorfismo L55M del gen PON1 y los niveles plasmáticos de glucosa y de lípidos, en población total y por género. Se observan mayores niveles de CT en las mujeres con genotipo LL que en aquellas portadoras de al menos un alelo M ( $212\pm35$  vs  $196\pm37$ ,  $p=0.072$  y  $p_{\text{tend}}=0.029$ ), al ajustar por variables confusoras pierde su significación. Al analizar por actividad física, encontramos que las mujeres con actividad física baja y al menos 1 alelo L, tienen mayores niveles de colesterol total, comparadas con las mujeres homocigotas para el alelo M y actividad física baja ( $218\pm43$  vs  $201\pm38$ ,  $p=0.030$ ) (Figura 4.44).

**Tabla 4.32 Asociación entre las variables bioquímicas, en función del genotipo del polimorfismo L55M del gen PON1, en población total y estratificada por género.**

Variable	Población general	rs854560			p*	p**
		MM Media $\pm$ DS	ML Media $\pm$ DS	LL Media $\pm$ DS		
Glucosa (mg/dl)	Hombres	98 $\pm$ 35	93 $\pm$ 13	100 $\pm$ 21	0.393	
	Mujeres	91 $\pm$ 13	90 $\pm$ 12	92 $\pm$ 11	0.922	
	Total	94 $\pm$ 24	91 $\pm$ 12	95 $\pm$ 16	0.383	
Colesterol Total (mg/dl)	Hombres	198 $\pm$ 39	196 $\pm$ 33	194 $\pm$ 30	0.925	
	Mujeres	196 $\pm$ 37	208 $\pm$ 42	212 $\pm$ 34	<b>0.030</b> §	<b>0.029</b>
	Total	197 $\pm$ 36	201 $\pm$ 40	211 $\pm$ 35	0.130	0.044
Colesterol-HDL (mg/dl)	Hombres	54 $\pm$ 12	57 $\pm$ 13	52 $\pm$ 9	0.282	
	Mujeres	63 $\pm$ 11	64 $\pm$ 15	62 $\pm$ 12	0.765	0.743
	Total	60 $\pm$ 11	61 $\pm$ 15	59 $\pm$ 11	0.781	
Colesterol-LDL (mg/dl)	Hombres	127 $\pm$ 32	126 $\pm$ 29	123 $\pm$ 30	0.895	
	Mujeres	120 $\pm$ 26	130 $\pm$ 33	133 $\pm$ 30	<b>0.068</b>	<b>0.027</b>
	Total	123 $\pm$ 28	126 $\pm$ 32	133 $\pm$ 30	0.235	0.093
Triglicéridos (mg/dl)	Hombres	129 $\pm$ 101	106 $\pm$ 46	125 $\pm$ 50	0.321	
	Mujeres	100 $\pm$ 52	106 $\pm$ 58	121 $\pm$ 50	0.183	0.113
	Total	105 $\pm$ 51	110 $\pm$ 71	131 $\pm$ 80	<b>0.031</b> §	<b>0.032</b>
Relación CT/cHDL	Hombres	3.8 $\pm$ 1	3.6 $\pm$ .9	3.8 $\pm$ .9	0.424	
	Mujeres	3.1 $\pm$ .7	3.4 $\pm$ 1.0	3.5 $\pm$ .7	0.116	0.043
	Total	3.3 $\pm$ .8	3.5 $\pm$ 1	3.6 $\pm$ .8	0.212	0.086

\*p valor no ajustada para comparación de medias or ANOVA Valor p\*\* tendencia lineal  
§  $p > 0.05$  valor ajustada por edad y género ¶  $p < 0.05$  ajustada por actividad física

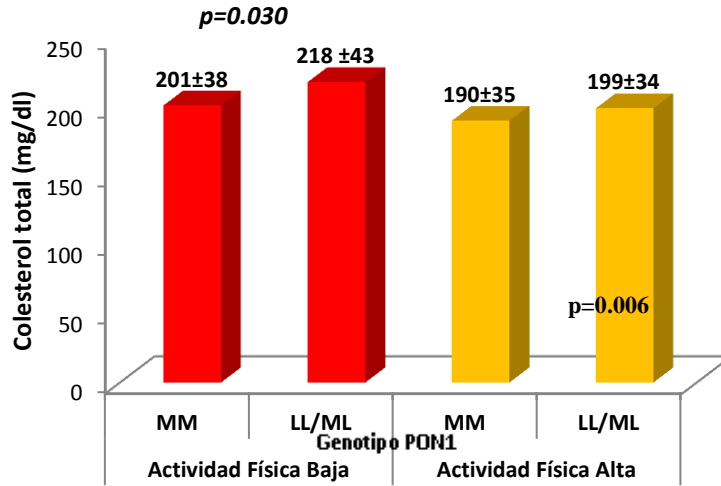


Figura 4.44 Niveles de colesterol total en mujeres con genotipo L55M de PON1 y actividad física. Valor de p obtenido por regresión lineal, ajustado por actividad física.

Para el colesterol LDL se observa que en mujeres portadoras de al menos un alelo L, los niveles de cLDL son significativamente mayores que las mujeres con genotipo MM (131±33 vs 120±26, p=0.006) ajustado por edad (Figura 4.45). Esta asociación no se observa para la población total, ni en los hombres.

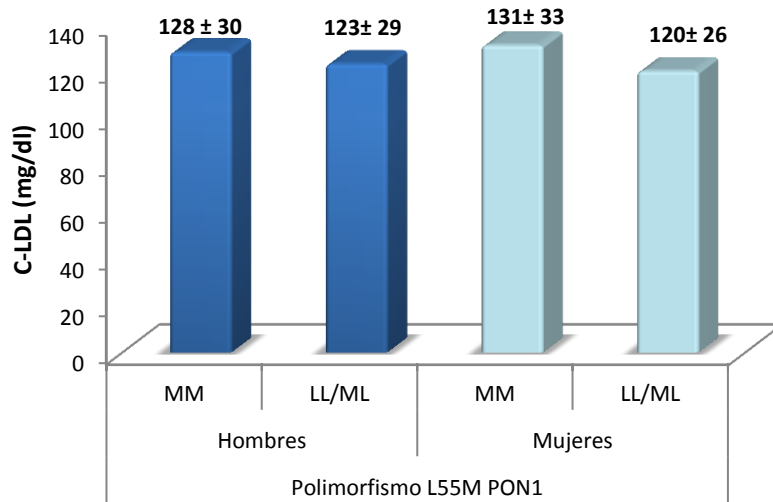


Figura 4.45 Niveles de colesterol LDL en función del polimorfismo L55M del gen PON1. Valor de p ajustado por edad por regresión lineal.

En relación a los triglicéridos, observamos que en el conjunto de la población, aquellos individuos homocigotos para el alelo L, tienen niveles más altos que los portadores del alelo M ( $132 \pm 80$  vs  $105 \pm 50$ ,  $p=0.053$ ), aunque la significación es limítrofe; al ajustar por edad, género y actividad física, la asociación mejora ( $p=0.035$ ) (Figura 4.46). No se encontró interacción con IMC o actividad física.

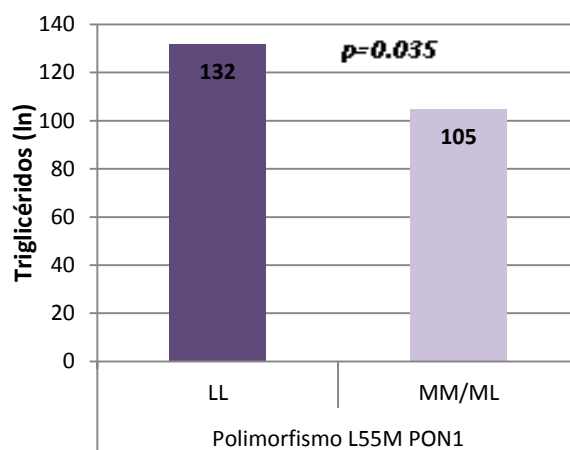


Figura 4.46 Asociación entre triglicéridos y polimorfismo L55M del gen PON1. Valor de  $p$  ajustado por género, edad y actividad física en un modelo de regresión lineal.

No se observa interacción entre el consumo de fruta y verdura con ninguno de los fenotipos lipídicos. Si estratificamos a la población de acuerdo a la presencia de SM, observamos diferencias en los valores de glucosa, cHDL, relación CT/HDL y frecuencia cardíaca para el conjunto de la población en los individuos con SM.

Los individuos con síndrome metabólico y genotipo 55MM tienen niveles de glucosa y cHDL mayores que aquellos con SM y genotipo 55L ( $121 \pm 49$  vs  $104 \pm 15$ ,  $p=0.039$  y  $55 \pm 8$  vs  $50 \pm 9$ ,  $p=0.050$ , respectivamente), así como menores cifras de frecuencia cardíaca y relación CT/HDL ( $72 \pm 10$  vs  $79 \pm 9$ ,  $p=0.009$  y  $3.9 \pm 0.72$  vs  $4.5 \pm 0.96$ ,  $p=0.024$ , respectivamente). Al ajustar por variables confusoras pierden la significación.

#### 4.1.3.6.1 Asociación entre el polimorfismo L55M del gen PON1 y el síndrome metabólico y sus componentes individuales

##### 4.1.3.6.1.1 Polimorfismo L55M e hipertensión arterial

Se encontró que el alelo L está asociado al riesgo de HTA (criterio-IDF) de manera alelo dependiente, ya que cuando los individuos portan al menos un alelo L, tienen un riesgo de tener hipertensión arterial de 1.78 (IC 1.0-3.0,  $p=0.040$ ), ajustado por género, edad, IMC e ingesta de alcohol. Mientras que cuando los individuos son homocigotos al alelo L, el riesgo aumenta, OR 2.14 (IC 1.0-4.5  $p=0.050$ ), después de ajustar por género, edad, IMC e ingesta de alcohol (Figura 4.47).

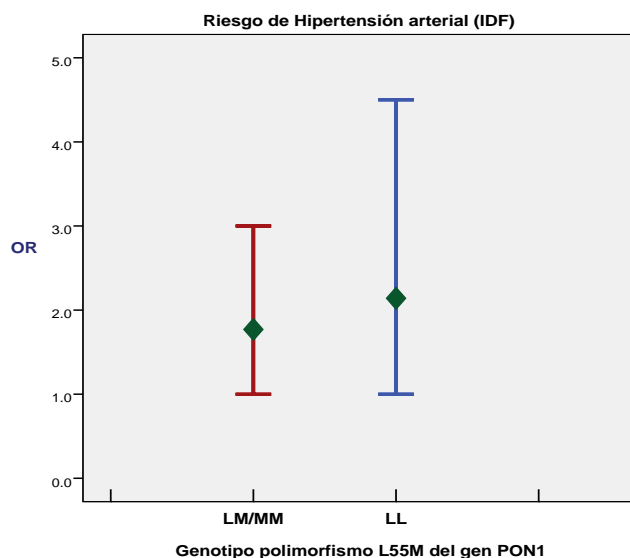


Figura 4.47 Riesgo de hipertensión arterial asociado a los portadores del alelo minoritario del polimorfismo rs854560 del gen PON1, efecto alelo dependiente. El valor de  $p$  es ajustado por género, edad, IMC y consumo de alcohol mediante regresión logística. Las barras de error representan el intervalo de confianza al 95%.

Pasa lo mismo usando con el criterio de ATP-3, aquellos individuos con al menos 1 alelo mutante tienen mayor riesgo de HTA, (OR=1.81, IC 1.0-3.0,  $p=0.028$ ), ajustado por género, edad e IMC; pero si tienen genotipo LL, su riesgo aumenta (OR=2.18, IC 1.0-4.6,  $p=0.041$ ) comparados con aquellos con genotipo MM y ML. Cuando se tiene ajustando por los mismos factores confusores.



#### **4.1.3.6.1.2 Polimorfismo L55M y alteraciones en el metabolismo de la glucosa**

Se encontró una asociación entre la disglucemia –glucosa  $\geq 110\text{mg/dl}$ - (criterio ATP-III) solo en aquellos portadores del genotipo LL, (OR=3, IC 1.1-8.0,  $p=0.033$ ), al ajustar por género, IMC y tabaquismo, comparados con los portadores del alelo MM y ML; sin embargo, si ajustamos solo por actividad física, el riesgo fue de 3.25 (IC 1.23-8.5,  $p=0.017$ ). No se encontró asociación usando criterios IDF y ADA para la glucosa sérica.

#### **4.1.3.6.1.3 Polimorfismo L55M y dislipemia**

También se encontró que individuos con genotipo LL tienen más riesgo de tener hipercolesterolemia (colesterol total  $>200\text{mg/dl}$ ) comparados con aquellos con genotipo MM y ML, (OR 2.41, IC 1.10-5.3,  $p=0.027$ ) ajustado por edad. No se encontró asociación entre el ser portador del alelo de riesgo y la hipoalfalipoproteinemia o la hipertrigliceridemia; así como tampoco en relación a obesidad.

#### **4.1.3.6.1.4 Polimorfismo L55M y síndrome metabólico**

Se encontró asociación con SM (ATP-III) en aquellos portadores del genotipo LL (OR cruda=2.15, IC 1.01-4.5,  $p=0.045$ ), comparados con los portadores del alelo MM y ML, sin embargo al ajustar por género y edad se pierde la significación; en cambio si ajustamos por consumo de AGS y actividad física, el riesgo aumenta y se hace significativo (2.47 IC 1.0-5.6,  $p=0.027$ ).

#### **4.1.3.6.2 Interacción entre polimorfismos L55M y Q192R del gen PON1**

Se realizó un análisis basado en las diferentes combinaciones de genotipos de ambos polimorfismos, con el fin de evaluar si se modificaba el comportamiento de los fenotipos del perfil de lípidos y el riesgo de los diferentes componente del SM, en función de que un individuo fuera portador de ambos alelos de riesgo, en este caso, el alelo L de la posición 55 y el alelo Q de la posición 192 del gen PON1.

#### **4.1.3.6.2.1 Polimorfismo L55M y Q192R e hipertensión arterial**

Encontramos que cuando los individuos tienen tanto el genotipo LL del polimorfismo 55, como el QQ del polimorfismo 192 de PON1, tienen más riesgo

de hipertensión arterial (ATP-III) que por separado, OR=2.65 (IC 1.18-5.9,  $p=0.018$ ), ajustadas por género, edad, IMC, consumo de AGS y consumo de alcohol. Si usamos el criterio de IDF, encontramos la misma asociación pero con un riesgo ligeramente menor (OR=2.37, IC 1.06-5.2,  $p=0.034$ ), ajustado por los mismas variables de confusión (Figura 4.48).

No se encontró interacción con ningún factor ambiental como la dieta o actividad física.

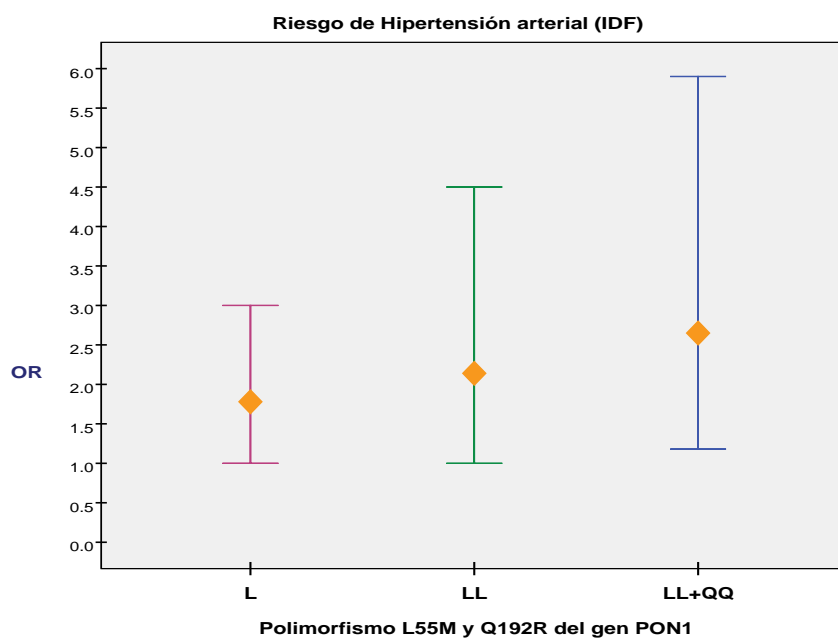


Figura 4.48 Riesgo de hipertensión arterial asociado a los portadores del alelo minoritario del polimorfismo rs854560 y del rs663 del gen PON1. El valor de  $p$  es ajustado por género, edad, IMC, consumo de ácidos grasos y alcohol, mediante regresión logística. Las barras de error representan el intervalo de confianza al 95%.

#### 4.1.3.6.2.2 Polimorfismo L55M y Q192R e hipercolesterolemia

Finalmente, se encontró que los portadores del alelo LL y QQ tuvieron un mayor riesgo de hipercolesterolemia (>200mg/dl) ajustado por edad, comparados con los portadores de los alelos individualmente (OR=2.6, IC 1.16-5.8,  $p=0.020$ ). Prácticamente el riesgo es exactamente igual cuando se analizan solo los portadores del alelo L del polimorfismo 55 del gen PON1.

#### 4.1.3.6.2.3 Polimorfismo L55M y Q192R y síndrome metabólico

Al combinar a los portadores homocigotos al alelo L55 y homocigotos al Q192 se observa un riesgo de síndrome metabólico (ATP-II) muy similar al que encontramos para los individuos que solo eran portadores del alelo L, (OR=2.45, IC 1.0-5.6,  $p=0.033$ ), versus (OR=2.47, IC 1.0-5.6,  $p=0.027$ ), respectivamente, ambos riesgos ajustados por consumo de AGS y actividad física (Figura 4.49).

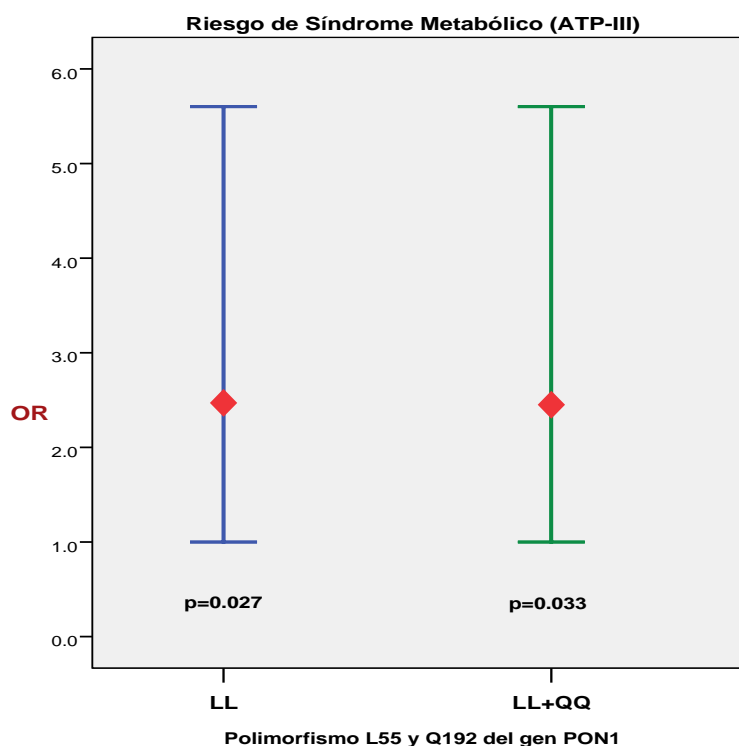


Figura 4.49 Riesgo de síndrome metabólico asociado a los portadores del alelo minoritario del polimorfismo rs854560 y del rs663 del gen PON1. El valor de  $p$  es ajustado por actividad física y consumo de ácidos grasos, mediante regresión logística. Las barras de error representan el intervalo de confianza al 95%.

#### 4.1.4 ESTUDIO DEL POLIMORFISMO rs713598 DEL GEN TAS2R38 Y SU ASOCIACIÓN CON LA PERCEPCIÓN DE SABORES Y OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

Antes de analizar la relación entre el gen TAS2R38 y la percepción de sabores haremos un estudio profundo sobre las preferencias alimentarias y de sabores, la relación entre la percepción de los sabores y el consumo de alimentos, para posteriormente, analizar la relación según el genotipo del polimorfismo A49P del gen TAS2R38 y su asociación con el síndrome metabólico entre la población de OBENUTIC.

##### 4.1.4.1 Estudio de las preferencias de los sabores

En la tabla 4.33 se muestran las diferencias en las preferencias de los 5 sabores estudiados por género. Como vemos existen diferencias significativas en la preferencia de los sabores amargo (al 63% de las mujeres les desagrada vs el 52% de los hombres, el 4.3% de ellas lo tienen como sabor favorito vs 0% en los hombres,  $p=0.002$ ), en el picante (al 32% de las mujeres les desagrada totalmente vs 16% en los hombres,  $p=0.015$ ) y finalmente, hay una tendencia a que a las mujeres les desagrada más el ácido que a los hombres (32% vs 25,  $p=0.079$ ). No se observaron diferencias en las preferencias al sabor dulce y salado por género.

Cabe hacer notar que las diferencias encontradas en las preferencias por los sabores amargo, picante y ácido, solo se da en el grupo de individuos con obesidad ( $IMC \geq 30$ ).

SABOR	GÉNERO	DESAGRADO	AGRADO			SABOR FAVORITO	p
			POCO	MODERADO			
AMARGO	H	52.4	38.7	8.9	0	0.002	
	M	63.0	21.6	11.1	4.3		
DULCE	H	0.8	6.5	29.8	62.9	0.444	
	M	3.4	8.2	26.9	61.5		
PICANTE	H	16	37.9	30.6	15.3	0.015	
	M	32.2	31.3	23.6	13		
SALADO	H	6.5	14.5	42.7	36.3	0.518	
	M	3.8	14.9	38.5	42.8		
ACIDO/AGRIO	H	25	45.2	21.8	8.1	0.079	
	M	32.2	31.3	28.4	8.2		

*Valor p para diferencias de proporciones con X2.H: hombres, M: mujeres.*

#### 4.1.4.2 Estudio de las preferencias alimentarias

En la Tabla 4.34 se muestran los resultados en las preferencias alimentarias en función del género, para los alimentos que mostraron diferencias significativas. Se observaron diferencias para las preferencia de leche entera 39% vs 18%,  $p=0.001$ , yogurt entero (23% vs 12%,  $p=0.003$ ), carne roja (11% vs 2.4%,  $p<0.001$ ) y picantes (39.9% vs 25%,  $p=0.017$ ) (a las mujeres les desagradan más que a los hombres).

Por otro lado, encontramos que las mujeres tienen diferencias significativas en las preferencias en comparación con los hombres, sobre todo cuando se trata del sabor favorito, de tal forma que éstas tienen mayor preferencia por la leche y el yogurt desnatados, el queso fresco, el pan blanco/integral, las judías verdes/guisantes, las crucíferas, las alcachofas/espinacas y las especias.

Tabla 4.34 Prevalencia de las preferencias alimentarias en la población general y por género.						
ALIMENTO	GÉNERO	DESAGRADO TOTAL	AGRADO		SABOR FAVORITO	p
			POCO	MODERADO		
Leche entera	H	18.5	21.8	33.9	25.8	0.001
	M	39.4	17.5	21.2	22.1	
Leche desnatada	H	9.7	25	37.9	27.4	0.005
	M	13.5	13.9	21.8	42.8	
Yogurt entero	H	12.1	12.9	46.8	28.2	0.003
	M	23.1	21.2	29.8	26	
Yogurt desnatado	H	10.5	27.4	41.1	21	0.057
	M	8.7	21.2	35.1	35	
Carne roja	H	2.4	11.3	25.8	60.5	0.000
	M	11.1	20.7	34.6	33.7	
Queso fresco	H	3.2	17.7	47.6	31.5	0.010
	M	5.3	12.6	36.1	48.1	
Pan blanco	H	3.2	12.1	44.4	40.3	0.001
	M	2.4	14.4	24	59.1	
Judías/guisantes	H	10.5	31.5	34.7	23.4	0.037
	M	8.7	18.8	39.9	32.7	
Col/brócoli	H	23.4	31.5	26.6	18.5	0.019
	M	18.8	20.7	26	34.1	
Alcachofa/acelgas	H	8.9	28.2	32.3	30.6	0.004
	M	9.1	14.4	28.8	47.6	
Picantes	H	25.8	25.8	30.6	17.7	0.017
	M	39.9	25	17.8	17.3	
Especias	H	7.3	20.2	40.3	32.3	0.002
	M	1.9	16.3	30.8	51	

Valor p para diferencia de medias ANOVA

Al hacer un análisis estratificado por obesidad nos percatamos que las diferencias significativas están dadas sólo en el grupo de individuos no obesos (IMC<30).

#### **4.1.4.2.1 Correlación entre las preferencias y el consumo de alimentos**

Posteriormente, comprobamos si las preferencias tenía correlación con el consumo del mismo alimento (raciones/semana), y encontramos que la preferencia de leche, tanto entera como desnatada correlacionó positivamente con el consumo ( $\rho=.343$ ,  $p<0.001$  y  $\rho=.413$ ,  $p=0.003$ , respectivamente), siendo aquellos individuos con menor agrado los que tenían el menor consumo. Lo mismo sucede para las preferencias por el yogurt entero y desnatado, carne roja y queso fresco; todos correlacionaron con el consumo ( $\rho .320$   $p<0.001$ ,  $\rho .387$ ,  $p=0.001$ ,  $\rho .217$ ,  $p=0.007$  y  $\rho .364$ ,  $p<0.001$ , respectivamente), la preferencia por el pan correlacionó solo con el consumo de pan blanco en ambos géneros ( $\rho .246$ ,  $p=0.006$  y  $\rho .264$   $p<0.001$ ); y en cuanto a las verduras, encontramos que en ambos géneros, las preferencias correlacionaron positivamente con el consumo, judías/guisantes ( $\rho .559$  y  $\rho .460$ ,  $p<0.001$ ), col/brócoli ( $\rho .665$  y  $\rho .612$ ,  $p<0.001$ ) y espinaca/acelga/alcachofa ( $\rho .384$  y  $\rho .399$   $p<0.001$ ), siendo los individuos que más gustaban de su sabor las que más lo consumían.

La preferencia por el dulce no correlaciona con el consumo ni de azúcar ni de dulces/helados, ni en hombres ni en mujeres.

No se encontraron diferencias entre las preferencias y el consumo de huevos, aves, pescados blancos, azules o mariscos, embutidos, pasta, cereales de desayuno y legumbres, frutas, cualquier tipo de aceite, mantequilla, margarina y mayonesa, salazones, frutos secos y chocolate.

#### **4.1.4.3 Asociación entre preferencias alimentarias y variables antropométricas/metabólicas**

Posteriormente, analizamos si las preferencias estaban asociadas con el perfil metabólico de la población en su conjunto. A continuación se resumen solo las que son estadísticamente significativas (Tabla 4.35).

Tabla 4.35 Asociación entre las preferencias alimentarias y las variables antropométricas y clínicas más importantes asociadas a síndrome metabólico, en la población general OBENUTIC.			
Leche entera	Desagrado total	Sabor favorito	p
% grasa corporal	31±23	23±10	<0.001
Índice Cintura altura	.56±.07	.52±.09	0.004
<b>Yogurt entero</b>			
% grasa corporal	31.6±9	24.8±10	<0.001
Nivel de grasa visceral	7.41±5	5.5±4	0.041
Índice Cintura altura	.56±.07	.52±.07	0.038
<b>Yogurt desnatado</b>			
Peso	67±12	73±16	0.041
IMC	23±5	26±5	0.012
Circunferencia de cintura	84±10	90±12	0.007
Índice cintura-altura	.50±.07	.54±.07	0.012
% grasa corporal	24±11	29±10	0.018
Nivel de grasa visceral	7.4±5	5.9±3	0.014
<b>Carnes rojas</b>			
Peso	76±15	67±17	0.034
Frecuencia cardíaca	69±12	78±12	0.001
% grasa corporal	24.7±11	31±8	0.006
<b>Judías verdes/guisantes</b>			
Peso	78.3±17	70.8±15	0.016
IMC	28±5	25±5	0.010*
Circunferencia de cintura	96±15	88±12	0.008
Índice cintura-altura	.57±.09	.53±.07	0.005*
Tensión arterial sistólica	128±17	122±15	0.024
<b>Alcachofa/espinaca/acelga</b>			
Circunferencia de cintura	96±13	89±13	0.029
Índice cintura-altura	.57±.09	.51±.07	0.006
* p tendencia			

Los individuos con mayor desagrado por la leche y el yogurt enteros tienen mayores niveles de grasa corporal, grasa visceral e ICA. Llama la atención que aquellos que prefieran el yogurt desnatado tengan mayores niveles de peso, IMC, CC, ICA y % de grasa corporal que aquellos a quienes les desagrada. En relación a la carne aquellos que la prefieren pesan menos pero tienen mayor frecuencia cardíaca y mayor % de grasa corporal que a quienes les desagrada. Y finalmente, aquellos que prefieren las verduras (judías, guisantes, alcachofas, espinacas, acelgas) tienen menor peso, menor IMC, menor CC, menor ICA y menor TAS que aquellos a quienes les disgusta del todo. No se observaron diferencias entre las preferencias de leche desnatada, queso fresco y brócoli/col y las variables analizadas.

#### 4.1.4.4 Estudio de la percepción de los sabores

Se presentará un análisis detallado sobre la percepción de los diferentes sabores, la relación entre la percepción de éstos y el consumo de alimentos, su comportamiento en los individuos con síndrome metabólico y parámetros relacionados, y finalmente, la asociación con los genes del receptor del sabor amargo TAS2R38, y el del receptor del sabor dulce TAS1R2.

Dado que el género determina parte de la percepción de sabores, se realizó el análisis del comportamiento de la percepción en función de esta variable. Se compararon las medias de todas las concentraciones probadas de los sabores amargos (PTC y PROP), dulce, umami, ácido y salado, en hombres y mujeres.

A continuación se muestran las figuras para cada sabor, de acuerdo a las distintas concentraciones probadas, de menor a mayor concentración (D5, D4, D3, D2 y D1, respectivamente). Este análisis se realizó primero en forma continua, y posteriormente de forma categórica (como se describió en el apartado de Metodología).

En relación a la media de la percepción del sabor amargo, no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres, para ninguna de las dos sustancias probadas (PTC y PROP) (Figura 4.50 y 4.51).

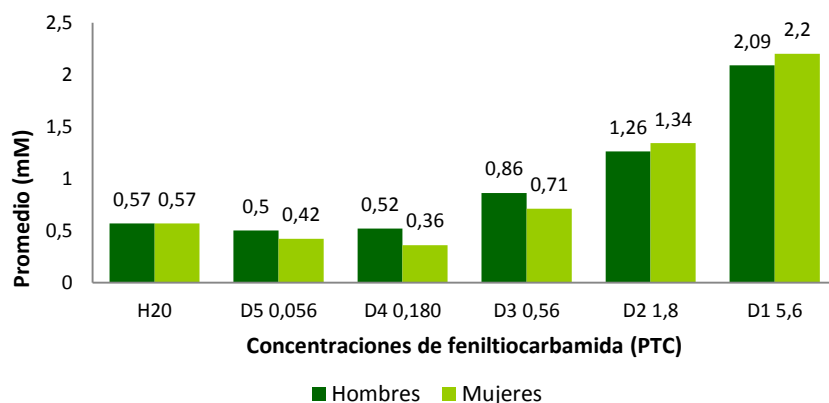


Figura 4.50 Promedio de percepción del sabor amargo/PTC. Expresada en molaridad.



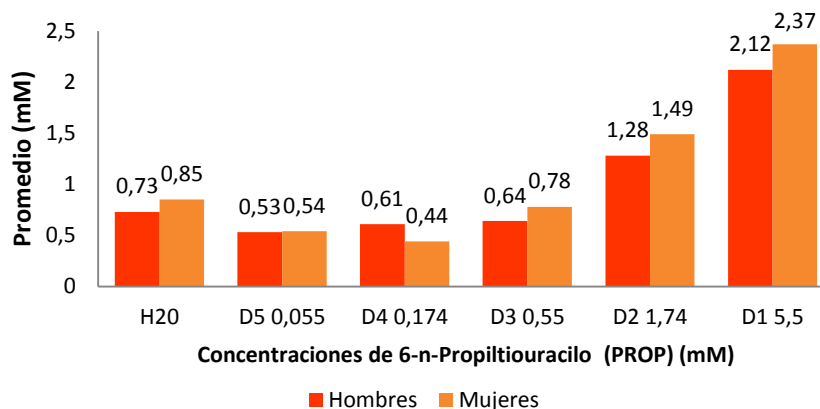


Figura 4.51 Promedio de percepción del sabor amargo/PROP por género, expresada en molaridad

En la Figura 4.52 se muestran los promedios de percepción del sabor dulce. Se observa que los hombres perciben más que las mujeres la concentración más alta de sacarosa -D1/400mM- ( $2.44 \pm 1.59$  vs  $2.05 \pm 1.59$ ,  $p=0.01$ ). En el resto de las concentraciones, las diferencias observadas no alcanzaron la significación estadística.

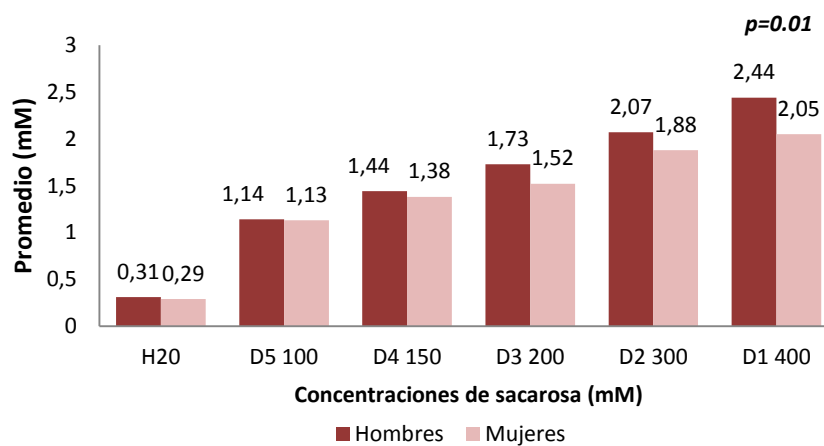


Figura 4.52 Promedio de percepción del sabor dulce por género, expresada en molaridad

En la Figura 4.53 se muestra el sabor umami. No se encontraron diferencias en la percepción del sabor entre hombres y mujeres para ninguna de las concentraciones.

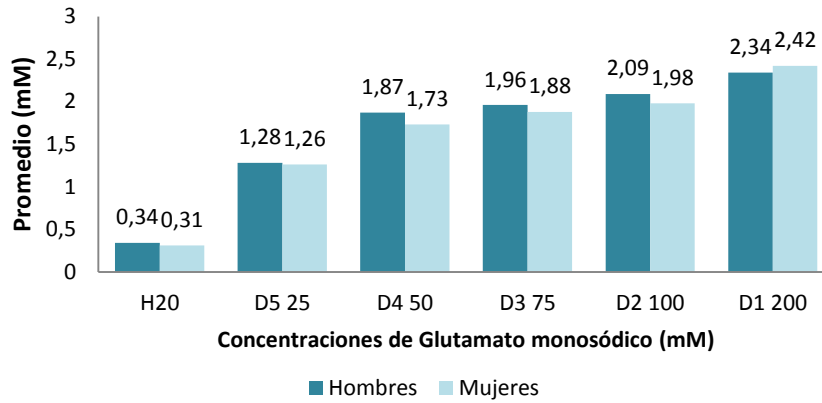


Figura 4.53 Promedio de percepción del sabor Umami, expresada en molaridad

Por el contrario, en el caso del sabor ácido, se observa que las mujeres perciben más que los hombres, las 3 concentraciones más altas (D3:  $1.97 \pm 0.98$  vs  $1.52 \pm 0.98$ ,  $p < 0.01$ ; D2:  $2.74 \pm 1.28$  vs  $2.28 \pm 1.28$ ,  $p < 0.01$  y D1:  $3.53 \pm 1.59$  vs  $3.08 \pm 1.59$ ,  $p < 0.01$ ) (Figura 4.54).

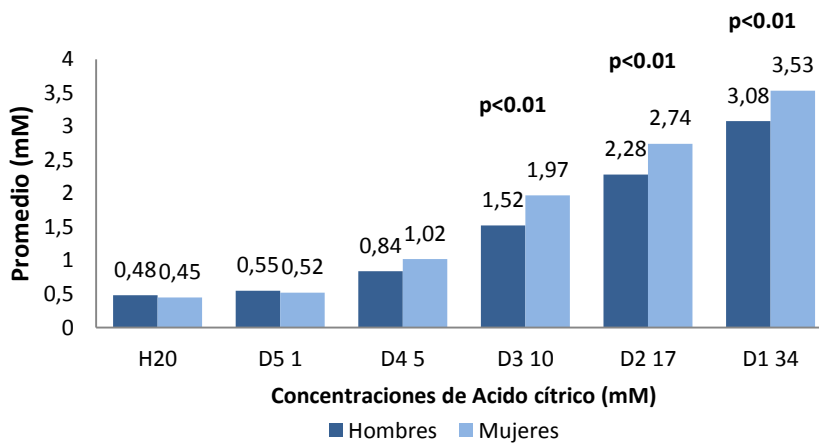


Figura 4.54 Promedio de percepción del sabor Ácido por género, expresada en molaridad

Lo mismo sucede para el sabor salado, pero sólo en las dos concentraciones más altas (D2:  $2.33 \pm 1.28$  vs  $1.94 \pm 1.28$ ,  $p < 0.001$  y D1:  $3.31 \pm 1.59$  Vs  $2.94 \pm 1.59$ ,  $p = 0.01$ ), respectivamente (Figura 4.55).

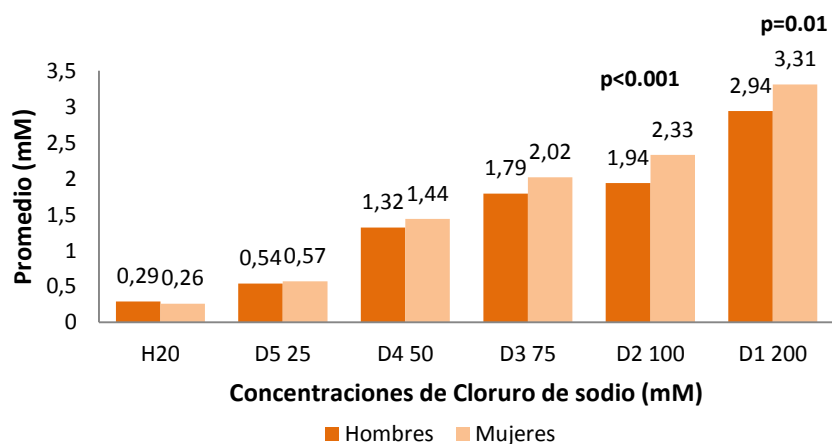


Figura 4.55 Promedio de percepción del sabor Salado por género, expresada en molaridad

#### 4.1.4.5 Análisis categórico de la percepción de sabores

De acuerdo a la literatura revisada y en función del análisis descriptivo, se clasificaron a los individuos de acuerdo a la variable de percepción que contenía la mayor concentración (D1), para cada uno de los sabores.

Se asignaron a 3 categorías según el grado de percepción:

- ⊕ No catadores/NC: los que percibían nada/poco
- ⊕ Catadores moderados/CM: los que percibían moderado/fuerte
- ⊕ Supercatadores/SC: los que percibían muy fuerte/super.

En la Tabla 4.36 se muestran las frecuencias y porcentajes del estatus de percepción para la población total.

Se observa que para el sabor amargo, la prevalencia de supercatadores coincide con lo descrito en la literatura (alrededor de 25%), hay más no catadores de lo reportado (36.7% y 38.3% vs 25%) y menos catadores moderados. En relación a los otros sabores, se nota una alta frecuencia de catadores moderados, y una alta prevalencia de supercatadores para los sabores ácido y salado.

**Tabla 4.36 Clasificación del estatus de percepción de sabores en la población general.**

Sabor	No Catadores		Catador Moderado		Súper Catadores	
	n (%)		n (%)		n (%)	
PROP	122(36.7)		131 (39.5)		79 (23.8)	
PTC	127(38.3)		120(36)		85(25.2)	
DULCE	107 (32)		159 (50)		66 (20)	
UMAMI	100 (30.1)		137 (41.3)		95 (28.6)	
ACIDO	29 (8.7)		133 (40)		170 (51.3)	
SALADO	36 (10.8)		149 (45)		147 (44.2)	

Valor p para prueba de X<sup>2</sup>

En la Tabla 4.37 se muestran las frecuencias y porcentajes para cada sabor, de acuerdo al estatus de percepción en hombres y mujeres.

**Tabla 4.37 Clasificación del estatus de percepción de sabores en la población general por género.**

Sabor	No Catadores		Catador Moderado		Súper Catadores		p
	n (%)		n (%)		n (%)		
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
PROP	50 (15)	72(21)	53(16)	78(23)	21(6.3)	58(17.5)	0.076
PTC	47(14)	80(24)	45(13)	75(22)	32(9.6)	53(16)	0.995
DULCE	31(9)	76(23)	60(18)	99(30)	33(10)	33(10)	0.076
UMAMI	35(10.5)	65(19.6)	61(18)	76(22.9)	28(8.4)	67(20)	0.056
ACIDO	16(4.8)	13(4)	58(17.5)	75(22.6)	50(15)	120(36)	0.005
SALADO	19(5.7)	17(5.1)	58(17.5)	91(27.4)	47(14)	100(30)	0.060

♂ hombres, ♀ mujeres \*p valor <0,05 obtenido con prueba Anova

Se evaluó si existía correlación entre la percepción de los diferentes sabores. En la Tabla 4.38 se presentan los resultados. Llama la atención que prácticamente exista correlación significativa entre la percepción de casi todos los sabores.

Tabla 4.38 Correlación entre la percepción de los diferentes sabores en la población general.							
Sabor		PTC	PROP	DULCE	UMAMI	ACIDO	SALADO
PTC	$\rho$	1	.490**	.257**	.077	.117*	.173**
	p		.000	.000	.164	.033	.002
PROP	$\rho$	.490**	1	.191**	.197**	.238**	.133(*)
	p	.000		.000	.000	.000	.016
DULCE	$\rho$	.257**	.191**	1	.444**	.304**	.420**
	p	.000	.000		.000	.000	.000
UMAMI	$\rho$	.077	.197**	.444**	1	.341**	.425**
	p	.164	.000	.000		.000	.000
ACIDO	$\rho$	.117*	.238**	.304**	.341**	1	.469**
	p	.033	.000	.000	.000		.000
SALADO	$\rho$	.173**	.133*	.420**	.425**	.469**	1
	p	.002	.016	.000	.000	.000	

Valor p\*\* para prueba de correlación bilateral r de Pearson, \* correlación a una cola

#### 4.1.4.5.1 Sabor amargo

Se observa una tendencia a que haya un mayor porcentaje de mujeres SC para el sabor amargo (PROP) en comparación con los hombres SC (17.5% vs 6.3% p=0.076) (Figura 4.56). Mientras que para el PTC no se observa ninguna diferencia.

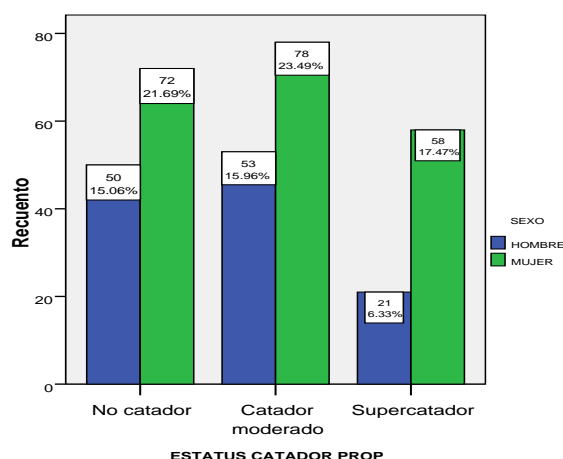


Figura 4.56 Estatus de percepción sabor amargo (PROP) por género

#### **4.1.4.5.1.1 La percepción del sabor amargo y el consumo de alimentos**

El análisis de la relación entre la percepción del sabor amargo (PROP) se realizó inicialmente con la variable continua de mayor concentración (D1/5,5mM) y luego con la variable categorizada, en relación a la frecuencia de consumo de alimentos (raciones/semana). Para los otros sabores solo se realizó la comparación con la variable categórica. A continuación se describen los hallazgos para todos los sabores y su relación con los componentes del síndrome metabólico.

#### **4.1.4.5.1.2 Percepción de amargo/PROP y consumo de alimentos**

Se encontró que aquellos pacientes que percibían más la concentración mayor de PROP (SC), consumían más batido de soja, pescado a la plancha, algunas verduras como zanahoria y espárragos y más kiwi; en cambio consumían menos alimentos ricos en HC como galletas de chocolate, magdalena, tartas y pan de molde, y menos carnes como cordero, cerdo, ternera, hígado, chorizo/salchichón, salchicha/longaniza, morcilla y bacon, así como menos cerveza.

Cuando la variable D1 se analizó categorizada persistieron las asociaciones con casi todos los alimentos descritos y se agregaron algunos más como calabacín, judías verdes y piña ( $p < 0.05$ ). Posteriormente, se agruparon los alimentos de acuerdo a su contenido de macronutrientes principales, para expresarlo homogéneamente en número de veces/semana.

Se analizó la relación entre la percepción más alta PROP con los alimentos agrupados y se encontró que los SC consumen más verduras: tomate, zanahoria, calabacín, espinaca/alcachofa/acelga, judía verde, espárragos, champiñones/setas, guisantes y col/brócoli/coliflor; más kiwi y piña y más pescado a la plancha; y que los NC consumen más chuletas de cordero, embutidos y vísceras, y cerveza ( $p < 0.05$ ). No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres.

#### 4.1.4.5.1.3 Percepción de amargo/PROP y consumo de alimentos amargos

Se realizó un análisis para ver si dependiendo del estatus de catador había diferencias en el consumo de alimentos con sabor amargo, por lo que se agruparon a las verduras amargas (berenjena, alcachofa, espárragos, lechuga, col/brócoli) y se compararon con el consumo de verduras no amargas (tomate, zanahoria, calabaza, pimiento, champiñones, guisantes, pepino), y todas las verduras y hortalizas en su conjunto; también se agruparon las bebidas amargas (cerveza, vino tinto, café y té sin azúcar y tónica) para el análisis.

En la Tabla 4.39 se muestran las diferencias encontradas en relación al estatus de percepción de PROP y su relación con el consumo de alimentos amargos.

Tabla 4.39 Consumo de alimentos (número de veces por semana) en función del estatus de catador PROP en la población general.				
Consumo	Estatus Catador PROP			p
	No Catador M±DE	Catador Moderado M±DE	Super Catador M±DE	
Verduras amargas $\text{¥}$	10±9	10±7	14±13	0.004
Verduras no amargas $\text{§}$	14±12	12±9	19±14	0.001
Verduras y hortalizas $\text{▲}$	24±19	22±15	33±26	0.001
Bebidas amargas $\text{*}$	6±8	6±6	6±7	0.973

*P* valor para comparación de medias por ANOVA.  $\text{¥}$  berenjena, col/brócoli, espárragos, judía verde, lechuga, alcachofa.  $\text{§}$  tomate, zanahoria, calabaza, pimiento, champiñones, guisantes, pepino.  $\text{▲}$  todas las verduras  $\text{*}$  cerveza, vino tinto, café sin azúcar, té sin azúcar, tónica.

Los individuos SC para PROP tuvieron un consumo significativamente mayor de todas las verduras, sean éstas amargas o no, en cambio no hubo diferencias en relación al consumo semanal de bebidas amargas entre la población en función de su estatus de catador PROP. Si analizamos estratificando a la población por IMC y SM-ATP-III, vemos que el mayor consumo de todas las verduras está dado en los individuos que no tienen ni obesidad ni síndrome metabólico.

Aquellos pacientes sin SM-ATP-III que son SC, tuvieron mayor consumo de verduras y fruta (33±26 vs 23±18,  $p=0.002$ , 27±16 vs 22±18  $p=0.022$ ), y menor de embutidos y vísceras (3.3±6.7 vs 1.3±1.5,  $p=0.009$ ) comparados con los NC (Figura 4.57).

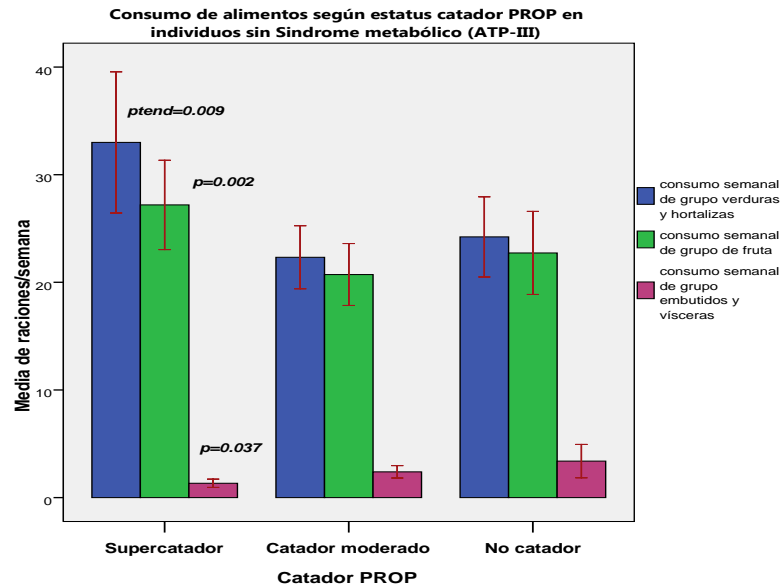


Figura 4.57 Consumo de alimentos y el estatus de catador para PROP en individuos sin síndrome metabólico (ATP-III). Valor  $p$  ajustado por género en un modelo de regresión lineal. El consumo está expresado en medias de raciones por semana y las barras de error representan el IC al 95%.

Por otra parte, en el grupo de individuos no obesos se observa que los SC para PROP consumieron más verduras y fruta que los NC ( $32 \pm 19$  vs  $24 \pm 20$ ,  $p=0.001$  y  $27 \pm 17$  vs  $21 \pm 18$  vs,  $p=0.036$ ). En cambio, observamos que en aquellos individuos con obesidad ( $IMC \geq 30$ ) los NC consumen más carne roja ( $11.3 \pm 9.8$  vs  $6.6 \pm 5.5$ ,  $ptend$  0.066), mayor cantidad de bebidas amargas ( $11 \pm 11$  vs  $3.9 \pm 6.4$ ,  $ptend$  0.048) y menos sodas ( $5.8 \pm 5.6$  vs  $1.4 \pm 2.2$ ,  $p=0.009$ ) en comparación con los SC (Figura 4.58).



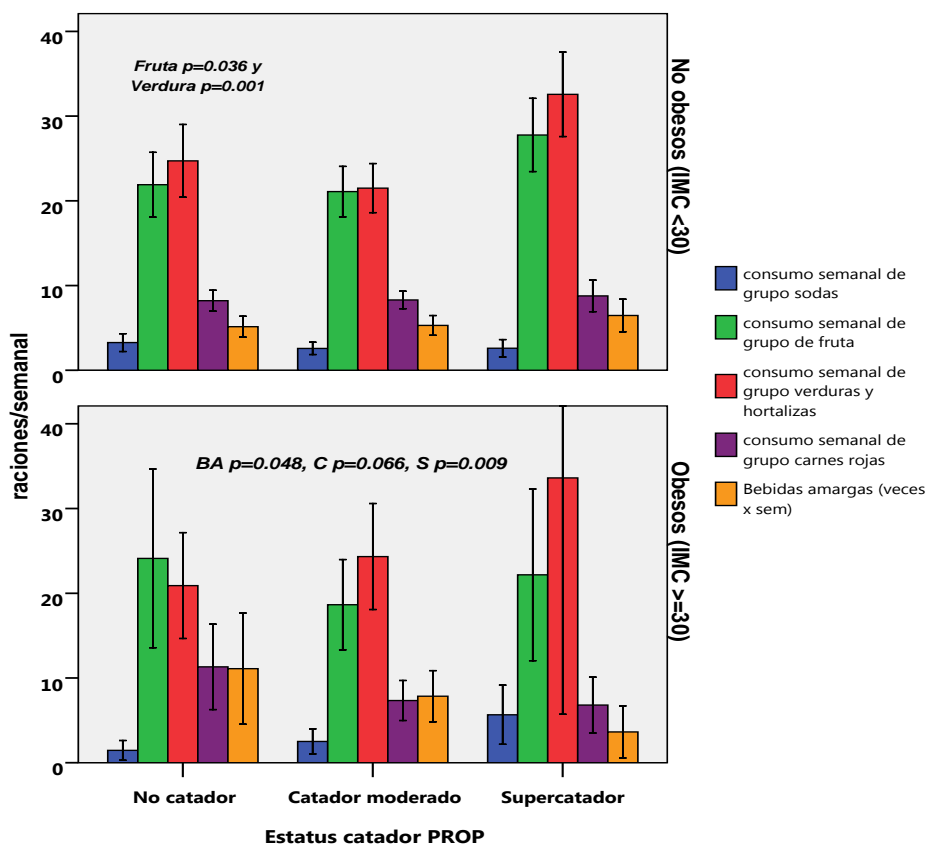


Figura 4.58 Consumo de alimentos y el estatus de catador para PROP en individuos con y sin obesidad (IMC > 30). Valor  $p$  ajustado por género en un modelo de regresión lineal. El consumo está expresado en medias de raciones por semana y las barras de error representan el IC al 95%. BA: bebidas amargas (café, té verde, vino tinto cerveza y tónica, C: carnes rojas, S: sodas.

#### 4.1.4.5.2.1 Sabor amargo (PTC) y consumo de alimentos

Para el estatus de percepción con PTC, se encontró que los pacientes *supercatadores* consumían en promedio más veces por semana zanahoria, espárragos, champiñones y kiwi; y menos raciones de carnes: cordero, chorizo/salchichón, salchicha/longaniza y morcilla ( $p < 0.05$ ). No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres. No se observaron diferencias entre ninguno de los grupos de alimentos amargos y el estatus de percepción para el sabor amargo con PTC.

Encontramos que aquellos individuos que preferían el sabor amargo, el 55.6% fueron NC en comparación con el 11% que fueron SC, aunque la asociación no alcanzó la significación estadística ( $p=0.054$ ).

#### 4.1.4.5.2.2 Percepción del sabor amargo y composición de la dieta

Se analizó la asociación entre la percepción al sabor amargo para PROP y la composición de la dieta y se encontraron diferencias significativas entre los NC vs los SC para el consumo de las Kcal totales/d, proteínas (g/d), AGS (g/d), fibra, alcohol, alcohol entre semana, alcohol fin de semana, consumo de alcohol ponderado por día, los datos se muestran en la Tabla 4.40.

Tabla 4.40 Composición de la dieta según el estatus de catador para PROP en la población total OBENUTIC				
Alimento	Estatus catador para PROP		p	Pten
	No catador M±DE	Super catador M±DE		
Calorías totales (Kcal/d)	1833±775	1587±577	0.038	0.011
Proteínas (g/d)	90±37	80±27	0.072	0.058
Acidos Grasos Saturados (g/d)	20±12	16±7	0.049	0.012
Fibra (g/d)	20±10	17±7	0.116	0.041
Alcohol Entre Semana (g/d)	6±9	3.5±7	0.057	0.024
Alcohol ponderado (g/d)	11±10	8±8	0.068	0.026

Valor de p Anova, (g/d): gramos por día

Si analizamos en la población obesa ( $IMC \geq 30$ ) se observa que los NC para PROP, consumen significativamente más Kcal/día ( $2210 \pm 971$  vs  $1751 \pm 591$ ,  $p=0.027$ ), lípidos (g/d) ( $88 \pm 41$  vs  $71 \pm 32$ ,  $p=0.028$ ), AGS (g/d) ( $29 \pm 16$  vs  $17 \pm 9$ ,  $p=0.002$ ), y fibra (g/d) ( $22 \pm 10$  vs  $15 \pm 6$ ,  $p=0.008$ ), que los SC para PROP. No se encontró ninguna diferencia para el estatus de catador de PTC y la dieta, ni en población general ni estratificada por obesidad.

#### 4.1.4.5.2.3 Percepción al amargo y consumo de alcohol

Analizamos si la percepción al sabor amargo se asociaba con la cantidad de alcohol consumido en la población en su conjunto, y encontramos que los individuos NC consumen más alcohol (de las 3 formas en que éste fue cuantificado) entre semana ( $6 \pm 9$  vs  $3.5 \pm 6$ , g/d,  $p_{tend} 0.024$ ), durante el fin de semana ( $21 \pm 19$  vs  $16.7 \pm 18$ , g/d,  $p=0.147$ ) y en consumo por día ponderado ( $11 \pm 10$  vs  $8 \pm 8$ , g/d,  $p=0.026$ ) comparados con los CM y con los SC para PROP.

Si lo analizamos en función de la presencia de síndrome metabólico, observamos en aquellos individuos con síndrome metabólico una asociación lineal entre el estatus catador y el consumo de alcohol. Los NC para PROP, consumen significativamente más alcohol (gramos/día) que los CM y los SC (tanto entre semana como en fin de semana) Tabla 4.41 y Figura 4.59.

**Tabla 4.41 Consumo de alcohol y el estatus de catador para PROP en individuos con síndrome metabólico-ATP-III.**

Consumo de alcohol (g/d)					
Estatus catador	Entre semana M±DE	Fin de semana M±DE	Ponderado M±DE	p*	ptend
No catador	13±12	22±17	16±13	0.007	0.004
Catador moderado	5±7	16±14	9±7	0.060	0.037
Supercatador	3±8	11±13	6±9	0.008	0.004

\* Valor p ajustado por género en un modelo de regresión lineal. El consumo de alcohol está expresado en gramos de alcohol por día. M: media DE: desviación estándar

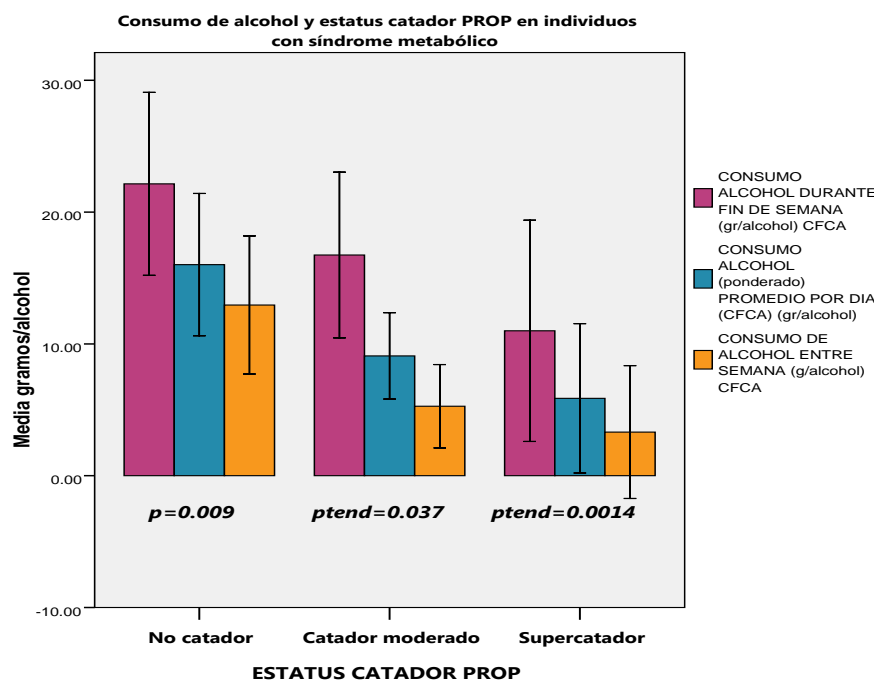


Figura 4.59 Consumo de alcohol y el estatus de catador para PROP en individuos con síndrome metabólico-ATP-III. Valor p ajustado por género en un modelo de regresión lineal. El consumo de alcohol está expresado en medias de gramos de alcohol por día y las barras de error representan el IC al 95%.

Al analizar el consumo de alcohol en forma categórica (consumo bajo  $\leq 10\text{gr/d}$  vs  $>20\text{gr/d}$ ) observamos una mayor proporción de individuos NC con síndrome metabólico con un consumo alto de alcohol, en comparación con los catadores para PROP (82% vs 18%), OR 3.8 IC 1-13,  $p=0.003$ , al ajustar por género la significación disminuye a  $p=0.014$  en un modelo de regresión logística.

#### 4.1.4.5.2.4 Percepción al amargo y tipo de bebidas alcohólicas

Si analizamos el consumo de los diferentes tipos de bebidas alcohólicas (gramos/alcohol), encontramos que los NC para PROP consumen más cerveza ( $6.7\pm 1.8$  vs  $4.7\pm 1.8$ ,  $p=0.010$ ), y de cava ( $1.7\pm 4.5$  vs  $0.9\pm 2.2$ ,  $p=0.058$ ), que los supercatadores tanto entre semana como en fin de semana en la población total. Si estratificamos a la población por la presencia de obesidad, se observa una diferencia en el consumo de fin de semana de vino tinto y el estatus de percepción PROP; aquellos individuos NC con obesidad, consumen más vino tinto y más cerveza que los obesos que son SC para PROP ( $5.9\pm 1.38$  vs  $2.3\pm 4.4$ ,  $p=0.035$ ,  $p_{\text{tend}}=0.012$  y  $6.4\pm 7.4$  vs  $3.2\pm 5.3$ ,  $p_{\text{tend}}=0.131$ ). También se observa una diferencia en el consumo de fin de semana de cerveza y el estatus de percepción PROP; aquellos individuos CM sin obesidad, consumen más cerveza que los que son SC para PROP ( $7.7\pm 6.7$  vs  $5.0\pm 5.4$ ,  $p=0.041$ ) (Figura 4.60).

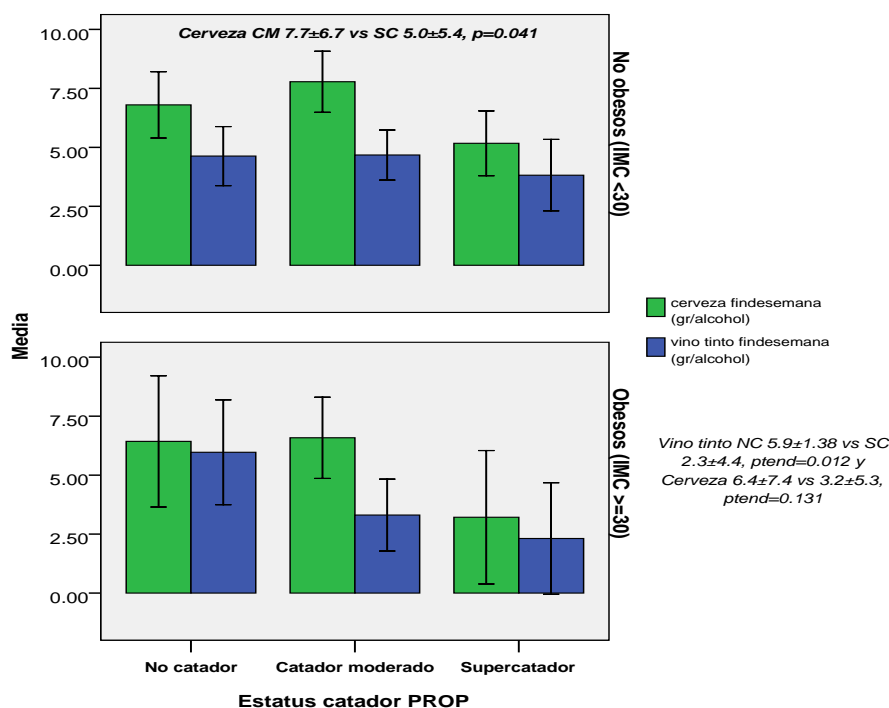


Figura 4.60 Consumo de vino tinto y cerveza en fin de semana en individuos con y sin obesidad. Valor de  $p$  para diferencia de medias con ANOVA, las barras de error representan el IC al 95%, de acuerdo a la presencia de obesidad.

Sin embargo, para el estatus de catador para PTC, solo observamos una tendencia a un mayor consumo de vino tinto en los individuos con obesidad NC para PTC ( $2.0\pm 4.1$  vs  $0.22\pm .56$ ,  $p=0.082$ ,  $ptend=0.037$ ) en comparación con los SC.

#### 4.1.4.5.3 Percepción del sabor amargo y variables bioquímicas

##### 4.1.4.5.3.1 Estatus catador PROP y variables bioquímicas

El estatus catador para PROP en la población total, se observa asociado con el índice cintura-cadera ( $P=0.007$ ), con la glicemia ( $p=0.098$ ) y con el colesterol total ( $p=0.095$ ); los NC tienen los niveles más altos de ICC ( $.88\pm .07$  vs  $.85\pm .06$ ), glucosa ( $96\pm 25$  vs  $91\pm 10$  mg/dl) y CT ( $207\pm 39$  vs  $197\pm 34$  mg/dl) en comparación con los SC; no se observa ninguna diferencia por género.

Si analizamos la relación entre la percepción del PROP y las variables metabólicas estratificando a la muestra de acuerdo al sobrepeso ( $IMC\geq 25$ ), encontramos que los individuos SC tuvieron mayor % grasa corporal ( $36.5\pm 7$  vs  $31.5\pm 9$ , OR 2.15,  $p=0.017$ , en comparación con los NC, mientras que los NC tienen una tendencia a tener mayores niveles de colesterol total ( $219\pm 38$  vs  $204\pm 39$ ,  $p=0.063$ ) en aquellos con sobrepeso (Figura 4.61).

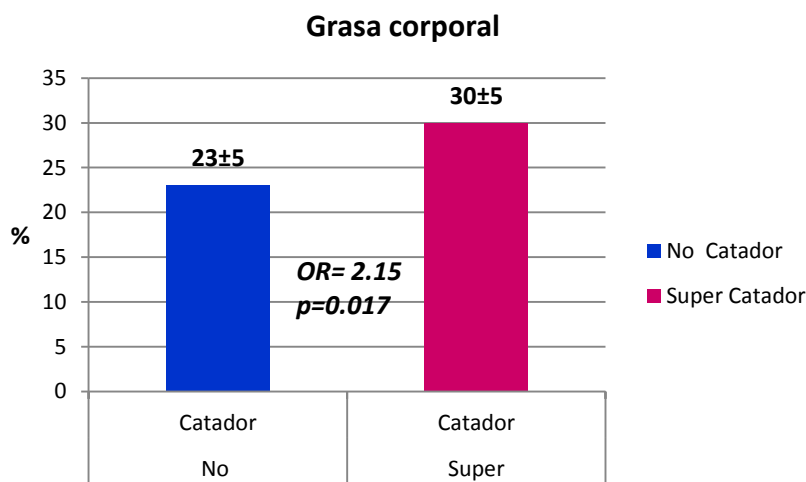


Figura 4.61 Percepción del sabor amargo (PROP) en individuos con  $IMC > 25$ . IMC: índice de masa corporal ( $kg/m^2$ ). Valor p para diferencia de medias con ANOVA y OR con regresión logística

Si analizamos a la población de acuerdo a la presencia de obesidad ( $IMC \geq 30$ ), vemos que el estatus catador PROP se asocia a mayor edad y menor FC en aquellos individuos NC ( $50 \pm 7$  vs  $39 \pm 11$  años,  $p < 0.001$ ) y ( $76 \pm 8$  vs  $87 \pm 8$  lat/min,  $OR = 5.75$  IC 3-8,  $p < 0.001$ ) en comparación con los individuos SC solo en aquellos con  $IMC \geq 30$ . Al ajustar por género y edad se pierde la significación.

#### 4.1.4.5.3.2 Estatus catador PTC y variables bioquímicas

El estatus de percepción del sabor amargo (PTC) se asoció significativamente en hombres con los niveles de circunferencia de cintura, los SC tienen mayor CC ( $97.5 \pm 14$  vs  $91.8 \pm 10$  cm,  $p = 0.038$ ), mayor ICA ( $.55 \pm .08$  vs  $.51 \pm .05$ ,  $p = 0.020$ ), mayores niveles de triglicéridos ( $151 \pm 130$  vs  $101 \pm 41$ ,  $p = 0.018$ ) y menores niveles de colesterol HDL ( $52 \pm 10$  vs  $58 \pm 11$ ,  $p = 0.010$ ) comparados con los NC.

Posteriormente y de acuerdo a la literatura, analizamos las relaciones entre la percepción de PTC y las variables metabólicas más importantes asociadas a SM, en la población estratificada por sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ). En la Tabla 4.42 se muestran las variables antropométricas y clínicas más importantes asociadas al síndrome metabólico en hombres.

Tabla 4.42 Asociación entre el estatus catador-PTC y las variables antropométricas y clínicas más importantes asociadas al síndrome metabólico en hombres con sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ).			
Variable	Estatus catador PTC		p
	No catador M $\pm$ DE	Super catador M $\pm$ DE	
Edad (Años)	38 $\pm$ 11	44 $\pm$ 10	0.070
Peso actual (kg)	82 $\pm$ 10	91 $\pm$ 13	0.005§
Índice de Masa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26 $\pm$ 3	30 $\pm$ 4	<0.001
Circunferencia de Cintura (cm)	92 $\pm$ 10	106 $\pm$ 11	<0.001§
Circunferencia de Cadera (cm)	101.6 $\pm$ 7.4	108.7 $\pm$ 9.5	0.002
Índice cintura-cadera	.90 $\pm$ .65	.97 $\pm$ .07	0.001§
Índice Cintura Altura	.51 $\pm$ .05	.61 $\pm$ .06	<0.001§
Tensión Arterial Sistólica (mmHg)	129 $\pm$ 15	137 $\pm$ 20	0.099
Tensión Arterial Diastólica (mmHg)	74 $\pm$ 10	83 $\pm$ 11	0.002
Frecuencia cardiaca (lat/min)	64 $\pm$ 12	76 $\pm$ 12	0.009*
Masa grasa (%)	18 $\pm$ 7	23 $\pm$ 4.5	0.032§
Nivel de Grasa Visceral	6.8 $\pm$ 4.5	9.1 $\pm$ 2.4	0.020§

*Valor p con regresión logística. § ajustado por edad, \*ajustado por actividad física.*

Se puede apreciar que prácticamente todas las variables se encuentran asociadas significativamente al estatus de percepción de PTC, a excepción de la edad y la tensión sistólica, que no alcanzan la significación estadística. En todas ellas, los valores son más altos para los individuos SC en comparación con los NC (Figura 4.62).

**Variables antropométricas y clínicas asociadas al síndrome metabólico en hombres con sobrepeso y estatus de catador PTC**

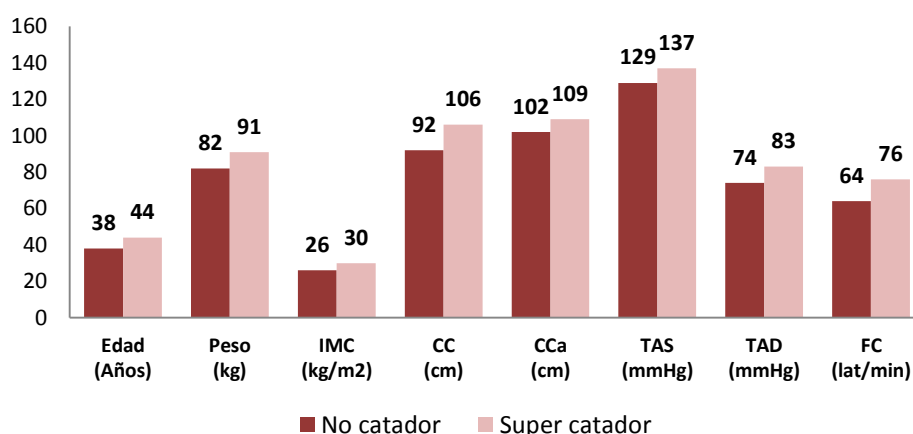


Figura 4.62 Percepción del sabor amargo (PTC) en hombres con sobrepeso (IMC>25). Para ver valores de *p* referirse a la tabla 4.90.

Lo mismo se observa para las variables bioquímicas estudiadas. La glucosa, los triglicéridos y la relación CT/cHDL, se encuentran más altos y el colesterol HDL más bajo, en aquellos pacientes SC para PTC comparados con los NC (Tabla 4.43).

**Tabla 4.43 Asociación entre el estatus catador-PTC y el perfil bioquímico en hombres con sobrepeso (IMC≥25).**

Variable	Estatus catador PTC		p
	No catador M±DE	Super catador M±DE	
Glucosa (mg/dl)	93±16	113±53	0.025
Colesterol Total (mg/dl)	199±38	211±33	0.253
Colesterol-HDL (mg/dl)	58.5±11	48.7±8.3	0.001
Colesterol-LDL (mg/dl)	128.6±31.7	132.8±29.7	0.626
Triglicéridos (mg/dl)	101±41	196±159	<0.001
Relación CT/cHDL	3.5±.91	4.4±.88	0.001

Valor *p* con ANOVA para diferencia de medias

Por su parte, las mujeres con sobrepeso supercatadoras para PTC, también muestran niveles significativamente más elevados de peso corporal, IMC, circunferencia de cintura y de cadera, ICA, porcentaje de masa grasa y nivel de grasa visceral, en comparación con las mujeres NC. En la Tabla 4.44 se muestran las variables antropométricas, clínicas y bioquímicas más importantes asociadas al síndrome metabólico en mujeres (Figura 4.63).

**Tabla 4.44 Asociación entre el estatus catador para PTC y las variables metabólicas más importantes asociadas al síndrome metabólico en mujeres con sobrepeso (IMC $\geq$ 25).**

Variable	Estatus catador PTC		p
	No catador M $\pm$ DE	Super catador M $\pm$ DE	
Edad (Años)	40.0	42.7	0.365
Peso actual (kg)	67 $\pm$ 14	78 $\pm$ 10	0.002§
Índice de Masa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26 $\pm$ 6	30 $\pm$ 3	0.005§
Circunferencia de Cintura (cm)	87 $\pm$ 12	96 $\pm$ 9	0.016§
Circunferencia de Cadera (cm)	104 $\pm$ 12	111 $\pm$ 9	0.023§
Índice cintura-cadera	.85 $\pm$ .06	.86 $\pm$ .06	0.194
Índice Cintura Altura	.54 $\pm$ .08	.59 $\pm$ .05	0.033§
Tensión Arterial Sistólica (mmHg)	120 $\pm$ 17	128 $\pm$ 17	0.065
Tensión Arterial Diastólica (mmHg)	76 $\pm$ 10	82 $\pm$ 12	0.048
Frecuencia cardiaca (lat/min)	74 $\pm$ 10	78 $\pm$ 10	0.102
Masa grasa (%)	31 $\pm$ 8	40 $\pm$ 5	<0.001§
Nivel de Grasa Visceral	5.1 $\pm$ 3.8	8.0 $\pm$ 2.3	<0.001§
Glucosa (mg/dl)	92 $\pm$ 14	97 $\pm$ 12	0.179
Colesterol Total (mg/dl)	204 $\pm$ 40	209 $\pm$ 46	0.631
Colesterol-HDL (mg/dl)	63 $\pm$ 13	59 $\pm$ 13	0.162
Colesterol-LDL (mg/dl)	126 $\pm$ 32	132 $\pm$ 35	0.404
Triglicéridos (mg/dl)	108 $\pm$ 57	126 $\pm$ 68	0.208
Relación CT/cHDL	3.3 $\pm$ .96	3.6 $\pm$ 1.0	0.168

Valor p con ANOVA. § ajustado por edad por regresión logística.



**Variables antropométricas y clínicas asociadas al síndrome metabólico en mujeres con sobrepeso y estatus de catador PTC**

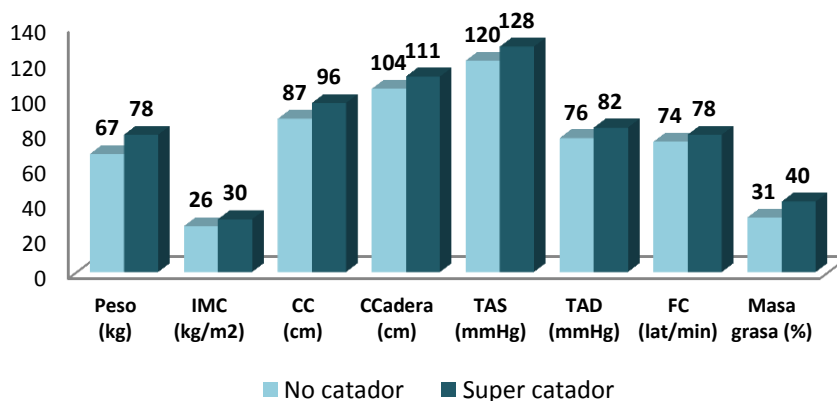


Figura 4.63 Percepción del sabor amargo (PTC) en mujeres con sobrepeso (IMC>25). Para ver valores de p referirse a la tabla 4.90

#### 4.1.4.5.4 Percepción al amargo y obesidad en base a los diferentes criterios de clasificación

Si analizamos la muestra de individuos SC y NC para PROP (excluyendo a los CM), observamos que de los pacientes con obesidad (IMC≥30), el 65% es NC en comparación con el 34% que son SC, aunque esta diferencia no es significativa ( $p=0.450$ ). No se encontraron diferencias por género.

Usando los criterios de obesidad de IDF y ATP-III no se encontraron diferencias con el estatus catador PROP.

Si analizamos el estatus catador para PTC encontramos que hay una mayor proporción de hombres SC que tiene obesidad (60% vs 40%) en comparación con los hombres NC, aunque la diferencias no alcanza la significación ( $p=0.08$ ).

Usando los criterios de obesidad del ATP-III encontramos una mayor proporción de hombres con obesidad que son SC para PTC, en comparación con los NC (62% vs 38%, OR=3.33 IC 1.18-9.4,  $p=0.023$ ), ajustado por edad.

#### **4.1.4.5.5 Percepción al sabor amargo y los componentes del Síndrome metabólico**

##### **4.1.4.5.5.1 Estatus catador PROP y Síndrome metabólico**

No se encontró asociación con diabetes (por cualquiera de las clasificaciones), hipertensión (IDF y ATP-II), hipercolesterolemia, hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia y el estatus de catador para PROP para la población en su conjunto.

Si estratificamos a la población por la presencia de obesidad, encontramos una asociación entre el estatus de catador para PROP y la diabetes (criterio IDF/glucosa  $\geq 100$ mg/dl). En el grupo de individuos con obesidad, el 80% fueron NC para PROP, en comparación con el 20% de los sujetos SC (OR=4.4, IC 1.19-16,  $p=0.021$ ). Al ajustar por los diferentes factores de confusión se pierde la significación.

En relación al SM-IDF se observa que el 65% de los pacientes con SM son NC para PROP en comparación con el 35% que son SC ( $p=0.445$ ). Usando el criterio de SM-ATP-III tenemos que, el 67.6% de los pacientes con SM son NC para PROP en comparación con el 32.4% que son SC ( $p=0.343$ ). No se encontraron diferencias por género. Aunque al estratificar por obesidad encontramos que, en el grupo con obesidad, hay una mayor proporción de individuos con SM que son NC para PROP, en comparación con los SC (67% vs 33%, OR=2.16 IC .94-4.9,  $p=0.057$ ).

##### **4.1.4.5.5.2 Estatus catador PTC y Síndrome metabólico**

Se encontró asociación entre el estatus catador para PTC y la hipoalfalipoproteinemia en hombres ( $p=0.013$ ), donde el 100% de los individuos con cHDL bajo fueron SC (OR=.373 IC .278-.501,  $p=0.013$ ). De la misma manera, encontramos que hay una mayor proporción de hombres con hipertrigliceridemia que son SC para el PTC, 62.5% en comparación con el 37.5% de los NC (OR=3.1 IC .996-9.6,  $p=0.045$ ). No se encontraron diferencias entre el estatus catador PTC con diabetes ADA, IDF, ATP-III, ni hipercolesterolemia, hipertensión (IDF y ATP-III).

Sin embargo, si encontramos que hay una mayor proporción de individuos SC con SM-ATP-III (55% vs 45%) en comparación con los NC (OR=2.1 IC 1.06-4,  $p=0.032$ ). Si estratificamos por género, encontramos que hay una mayor proporción de hombres SC que tiene SM (80% vs 20%) en comparación con los hombres NC

(OR=8.8 IC 2.23-34,  $p=0.002$ ). Esta asociación no se observa al estudiar la población por la presencia de obesidad ( $IMC \geq 30$ ), pero sí por la presencia de sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ) (OR=2.6 IC 1.18-6,  $p=0.018$ ). De manera que, existe una mayor proporción de hombres con sobrepeso que tienen SM y que son SC para PTC, en comparación con los hombres NC con sobrepeso (78.6 vs 21.4%, OR=13 IC 2.8-60,  $p < 0.001$ ).

#### 4.1.4.6 POLIMORFISMO A49P DEL GEN TAS2R38

Se estudió el polimorfismo A49P del gen del receptor del sabor amargo, TAS2R38 (rs713598) que incluye el reemplazo de una alanina (A) por una prolina (P) en la posición 49.

##### 4.1.4.6.1 Percepción al sabor amargo

En la Tabla 4.45 se presenta la distribución del estatus de catador para el sabor amargo/PROP en función del genotipo de TAS2R38 con el modelo aditivo. Se observa claramente cómo el genotipo CC identifica al 86.3% de los individuos catadores para PROP, mientras que solo el 13.7% de individuos homocigotos para C son no catadores. Tal y como se describe en la literatura, existe una asociación entre el ser portador del alelo C y tener mayor sensibilidad al sabor amargo, tanto para PROP como para PTC (Tabla 4.46).

Tabla 4.45 Frecuencia del estatus de catador para PROP y el polimorfismo A49P del gen TAS2R38 (modelo aditivo) en la población general de OBENUTIC.					
Estatus catador PROP	Total	rs 713598 TAS2R38 (A49P)			p
		CC n/%	CG n/%	GG n/%	
No catador	118	8/13.7	51/27.7	59/70.2	<0.001
Catador moderado	129	27/46.6	79/42.9	23/27.4	
Supercatador	79	23/39.7	54/29.3	2/2.4	
	326	58/17.8	184/56.4	84/25.7	

*Valor p para diferencia de proporciones con  $X^2$*

**Tabla 4.46 Relación entre el estatus de catador para PTC y el polimorfismo A49P del gen TAS2R38 (modelo aditivo) en la población general de OBENUTIC.**

Estatus catador PTC	Total	rs 713598 TAS2R38 (A49P)			p
		CC n/%	CG n/%	GG n/%	
No catador	118	8/13.8	47/25.5	69/82.1	<0.001
Catador moderado	129	25/43.1	84/45.7	9/10.7	
Supercatador	79	25/43.1	53/28.8	6/7.1	
	326	58/17.8	184/56.4	84/25.7	

*Valor p para diferencia de proporciones con  $X^2$*

De acuerdo a la literatura y para optimizar el análisis del genotipo y la percepción del sabor, se agrupó a la variable de estatus catador en 2 categorías: no catador y catador (catador moderado y supercatador) y se usó el modelo recesivo para evaluar su asociación, tanto para PROP como para PTC.

Se encontró una asociación significativa entre el ser portador del alelo C del gen TAS2R38 y el ser catador para PROP (OR 4.35, IC 1.98-9,  $p < 0.001$ ). No se encontró confusión con ninguna variable analizada (Tabla 4.47). Si estratificamos la muestra por  $IMC \geq 30$ , se observa que en los individuos sin obesidad el riesgo es mayor (OR=5.0, IC 1.9-13,  $p = 0.006$ ), así como en los individuos sin síndrome metabólico (OR 4.57, IC 1.86-11,  $p = 0.001$ ).

**Tabla 4.47 relación entre el estatus de catador para PROP y el polimorfismo A49P del gen TAS2R38 (modelo recesivo) en la población general de OBENUTIC.**

Estatus catador PROP	Total	rs 713598 TAS2R38 (A49P)		p
		GG+CG n/%	CC n/%	
No catador	118	110/41	8/13.8	<0.001
Catador	208	158/59	50/86.2	
	326	268/82.2	58/17.8	

*Valor p para diferencia de proporciones con  $X^2$*

Se encontró una asociación significativa entre el ser portador del alelo C del gen TAS2R38 y el ser catador para PTC (OR 4.77, IC 2.17-10,  $p < 0.001$ ). No se encontró confusión con ninguna variable analizada (Tabla 4.48). Si estratificamos la muestra por  $IMC \geq 30$ , se observa que en los individuos sin obesidad el riesgo es mayor (OR=5.9, IC 2.24-15,  $p < 0.001$ ), así como en los individuos sin síndrome metabólico (OR 4.59, IC 1.97-10,  $p < 0.001$ ).

**Tabla 4.48 Relación entre el estatus de catador para PTC y el polimorfismo A49P del gen TAS2R38 (modelo recesivo) en la población general de OBENUTIC.**

Estatus PTC	Total	rs 713598 TAS2R38 (A49P)		p
		GG+CG n/%	CC n/%	
No catador	118	116/43.3	8/13.8	<0.001
Catador	208	152/57.7	50/86.2	
	326	268/82.2	58/17.8	

*Valor p para diferencia de proporciones con  $X^2$*

#### 4.1.4.6.2 Estudio de las preferencias de los sabores

No se encontraron diferencias en las preferencias de los 5 sabores estudiados por género, salvo una tendencia moderada a una mayor proporción de mujeres con alelo C (catadoras) con desagrado total para el sabor amargo, comparadas con las portadoras del alelo GG/GC (76% vs 60%,  $p_{tend}=0.082$ ).

Al analizar por obesidad ( $IMC \geq 30$ ) no se encontraron diferencias entre el genotipo y las preferencias para ninguno de los sabores en estudio.

#### 4.1.4.6.3 Estudio de las preferencias alimentarias

Analizamos las preferencias a los diferentes alimentos por género de acuerdo al genotipo y encontramos algunas correlaciones en el grupo de los hombres: el 100% de los portadores del alelo C prefieren la fruta fresca ( $r=249$ ,  $p=0.007$ ), al igual que pasa con lo dulces y helados, el 86% de los catadores los prefiere vs el 14% ( $r=-.247$ ,  $p=0.039$ ) y de forma interesante, observamos una asociación significativa entre el rechazo a alimentos ricos en grasa y el genotipo CC; en cuanto a la mantequilla, el 72.5% la rechaza ( $r=.243$ ,  $p=.022$ ), en la margarina, el 92% ( $r=-.275$ ,  $p=0.060$ ) y en la mayonesa el 67% ( $r=-.192$ ,  $p=.184$ ).

En las mujeres encontramos una correlación entre ser portador del alelo C y las preferencias por mariscos, el 79% los prefiere ( $r=.181$ ,  $p_{tend}=0.030$ ), y por judías verdes, el 63% las prefiere vs el 37% que la rechazan ( $r=-.129$ ,  $p=0.037$ ). En cuanto a los alimentos ricos en grasa, se observa que son las NC (portadores del alelo G) los que rechazan la mantequilla ( $r=.243$ ,  $p=0.022$ ) y la margarina ( $r=.200$ ,  $p_{tend}=0.039$ ); mientras que para el ajoaceite y la mayonesa ( $r=.212$ ,  $p=0.038$  y  $r=.247$ ,  $p=0.028$ , respectivamente) son las catadoras las que los prefieren más.

#### 4.1.4.6.4 Estudio del consumo de alimentos

Se encontró en la población en su conjunto, un mayor consumo de verduras no amargas (tomate, zanahoria, calabaza, pimientos, champiñones, guisantes y pepino), carne roja, carne blanca, repostería, huevo y embutidos y vísceras en aquellos individuos portadores del alelo C, en comparación con los que portan el alelo G, aunque no todas las diferencias son significativas.

Al analizar por género observamos que los hombres con alelo C consumen menos repostería ( $1.5 \pm 1.8$  s  $6 \pm 7$ ,  $p=0.024$ ), y menos sodas ( $2.4 \pm 4.5$  s  $4.6 \pm 5.5$ ,  $p=0.192$ ), en comparación con los portadores del alelo G. En la Tabla 4.49 se muestran las diferencias significativas encontradas entre el consumo de alimentos y el genotipo de TAS2R38 en las mujeres.

Tabla 4.49 Consumo de alimentos y polimorfismo A49P del gen TAS2R38 en mujeres de la muestra OBENUTIC			
Grupo de alimentos	Genotipo CC M $\pm$ DE	Genotipo GG/GC M $\pm$ DE	p
Carnes rojas	7.5 $\pm$ 4.9	19 $\pm$ 14	0.003
Carnes blancas	3.2 $\pm$ 2.5	7 $\pm$ 7	<0.001
Verduras no amargas	13.9 $\pm$ 9	19 $\pm$ 14	0.023
Verduras y hortalizas	25 $\pm$ 16	33 $\pm$ 22	0.048
Huevo	2.3 $\pm$ 1.8	4.4 $\pm$ 6	0.003
Embutidos y vísceras	2.0 $\pm$ 2.0	6.3 $\pm$ 12	0.002
Pescados y mariscos	4.8 $\pm$ 3.8	7.3 $\pm$ 8.5	0.030
Sodas	1.8 $\pm$ 2.1	3.4 $\pm$ 4.0	0.023
<i>Valor p para diferencia de medias ANOVA</i>			

#### 4.1.4.6.5 Estudio del consumo de alcohol

Se observaron algunas diferencias en la población en su conjunto, con respecto al consumo de vino tinto por semana, de acuerdo al genotipo de TAS2R38. Los individuos con genotipo GG tuvieron un consumo promedio de  $.45 \pm .7$ , los heterocigotos de  $1.0 \pm 2.0$  y los homocigotos para C de  $.64 \pm .79$ ,  $p_{tend}=0.022$ .

No se observaron diferencias entre el genotipo de TAS2R38 y el consumo de alcohol en gramos por día, ni en forma continua ni en forma categórica, ni en la población en su conjunto ni estratificando por obesidad o síndrome metabólico con ninguno de los modelos de herencia.

#### 4.1.4.6.6 Estudio de la composición de la dieta

En la Tabla 4.50 se muestran las diferencias significativas encontradas entre algunos de los componentes más importantes de la dieta en la población general. Cabe hacer notar las diferencias entre el perfil de ácidos grasos consumidos entre los diferentes genotipos.

Nutriente	Genotipo			p	ptend
	GG M±DE	CG M±DE	CC M±DE		
Kcal	1825±681	1737±694	1557±552	0.062	0.023
Proteínas	93±35	85±33	85±28	0.154	0.124
Lípidos	72±35	71±34	60±24	0.057	0.046
AGT	50±28	48±26	40±20	0.113	0.062
AGPI	13.7±9.7	13±9	10.7±5.9	0.147	0.067
AGM	32±17	32±16	26±11	0.038	0.047
AG22	.03±.02	.02±.01	.02±.01	0.039	0.013

Valor p para diferencia de medias ANOVA

#### 4.1.4.6.7 Polimorfismo A49P del receptor del sabor amargo y adherencia a la dieta mediterránea

Se encontró una asociación entre el portar el alelo G (los no catadores) con una mayor adherencia a la dieta mediterránea ( $\geq 8$  puntos) (71.3% vs 55%, OR=2.01, IC 1.12-3.6,  $p=0.017$ ) ajustado por la presencia de síndrome metabólico.

#### 4.1.4.6.8 Polimorfismo A49P del receptor del sabor amargo y variables metabólicas

Se analizó la relación entre los genotipos de TAS2R38 y las variables clínicas y metabólicas, y no se encontraron diferencias significativas más que en la frecuencia cardíaca (GG: 72±11, GC: 71±12 y CC: 76±2 (lat/min),  $p=0.018$ ).

Al estratificar por la presencia de síndrome metabólico, observamos diferencias en la edad, el índice de masa corporal y la tensión arterial sistólica, siendo los homocigotos al alelo G los que tenían mayores cifras de las tres variables, comparados con los portadores del alelo C (Tabla 4.51).

**Tabla 4.51 Polimorfismo A49P del gen TAS2R38 y variables metabólicas en población general de OBENUTIC**

Variable	Genotipo			p	ptend
	GG M±DE	CG M±DE	CC M±DE		
Edad	49±7	50±8	42±12	0.046	-
IMC	34±7	31±4	30±3	0.130	0.091
TAS	150±18	137±12	132±17	0.026	0.010

*Valor p para diferencia de medias ANOVA*

#### 4.1.4.6.9 Relación entre el polimorfismo A49P del receptor del sabor amargo, el síndrome metabólico y componentes individuales relacionados

Para el análisis de la relación entre el genotipo de TAS2R38 y los componentes individuales de síndrome metabólico, usando el modelo aditivo y en población general, no se encontró asociación con diabetes (ADA/ATP-III), hipercolesterolemia, obesidad (IDF/ATP-III/IMC≥30), HTA (ATP-III/IDF), hipertrigliceridemia, aunque para la diabetes tipo 2-IDF se observó una mayor proporción de individuos con disglucemia que portan el alelo G (no catadores) (21% vs 10%, OR=2.0 IC .934-4.6, p=0.056) comparados con los portadores del genotipo CC. Al ajustar por edad e IMC se observa una OR=3.2 (IC 1.11-9.2 p=0.031), es decir, que el ser portador del alelo G aumenta el riesgo de disglucemia.

El 87.2% de los individuos con hipoalfalipoproteinemia son portadores de al menos un alelo C, en comparación con el 12.8% de los que portan alelo G (OR=2.58, IC .975-6.8, p=0.049). Al igual que con el colesterol HDL, encontramos una mayor proporción de individuos con hiperuricemia que son portadores de al menos un alelo C, en comparación con los portadores de genotipo GG (87.1% vs 12.9%, OR= 2.7, IC 1.2-6, p=0.010)

No se encontró asociación entre el genotipo de TAS2R38 y síndrome metabólico por ninguno de los criterios en esta población.



#### 4.1.4.6.10 Estudio del Sabor DULCE

El estudio de los siguientes sabores se realizará usando la variable categórica de máxima concentración (NC, CM y SC) y el consumo de alimentos en número de veces/semana.

Para el sabor dulce, hubo una tendencia a que hubiera un mayor porcentaje de mujeres no catadoras (22.89% vs 9.34%) aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ( $p=0.076$ ) (Figura 4.64).

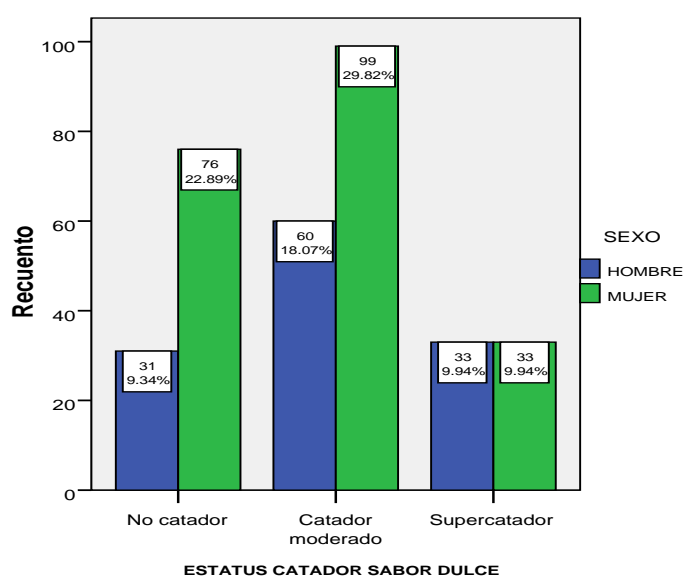


Figura 4.64 Diferencias en el estatus catador para el sabor dulce por género.

Dado que los hombres percibieron con mayor intensidad la categoría de mayor dulzor y la variable se categorizó en base a ésta, el análisis de este sabor se realizará estratificado por género.

##### 4.1.4.6.10.1 Percepción del sabor dulce y consumo de alimentos

Se encontró que las mujeres supercatadoras tuvieron un mayor consumo de champiñones y espárragos, kiwi, miel/mermelada, te sin azúcar, pan de barra e integral y un menor consumo de pera (raciones/día,  $p<0.05$ ). En relación a los hombres supercatadores vimos que tenían un mayor consumo de salchicha/longaniza, huevo frito y plátano, mientras que consumieron menos vino

tinto, aceite de oliva refinado y leche semi/desnatada ( $p < 0.05$ ). No se observaron diferencias cuando se analizaron los alimentos agrupados.

En cuanto al consumo de alimentos dulces como frutas, bollería y repostería, encontramos que los hombres catadores consumen más plátano y rosquilletas que los no catadores ( $p < 0.001$  y  $0.039$ ). En las mujeres solo encontramos que las catadoras consumían más naranja, te con azúcar y mermelada/miel en comparación con las NC ( $p = 0.018$ ,  $p = 0.042$  y  $p = 0.030$ ).

Si analizamos el consumo de fruta en forma categórica vemos que hay una mayor proporción de individuos NC que tienen un consumo bajo de fruta en comparación con los C (60% vs 45%, OR 1.23, IC 1.0-1.45,  $p = 0.011$ ).

#### 4.1.4.6.10.2 Percepción del sabor dulce y composición de la dieta

En población general vemos que los SC consumen significativamente más calorías, más lípidos, más AGS y más fibra, que los NC (Tabla 5.52).

Tabla 4.52 Composición de la dieta en función del estatus de catador para Dulce en población general de OBENUTIC								
Nutriente	ESTATUS CATADOR DULCE						p	ptend
	No catador		Catador moderado		Supercatador			
	M	DE	M	DE	M	DE		
Energía total (Kcal/d)	1627	567	1723	665	1921	798	0.019	0.006
HC (% kcal)	43.6	11.3	46.5	9.9	44.2	9.5	0.068	-
Proteínas (g/d)	86.1	35.2	86.5	30.4	92.5	35.9	0.409	0.266
Proteínas (% kcal)	21.8	6.4	20.9	5.4	20.2	5.9	0.210	0.079
Lípidos (g/d)	67.7	31.7	67.0	31.7	78.9	37.8	0.040	0.058
Lípidos (% kcal)	37.3	9.8	34.9	8.2	36.7	7.4	0.066	-
Colesterol (mg/d)	433	364	381	306	391	300	0.428	0.324
AG totales (g/d)	47.1	27.0	46.4	25.1	49.6	25.6	0.744	0.663
AG saturados (g/d)	16.8	7.6	17.8	9.8	22.1	13.2	0.002	0.002
AG poliinsaturados (g/d)	13.0	9.2	12.1	9.4	13.7	7.6	0.475	-
AG monoinsaturados	30.2	15.0	29.5	14.5	34.6	18.9	0.078	-
Acidos grasos Trans (g/d)	.37	.24	.42	.32	.42	.34	0.403	0.244
Fibra (g/d)	16.6	6.8	19.2	9.6	19.3	9.4	0.041	0.028

Valor de p para ANOVA, HC: hidratos de carbono, AG: ácidos grasos

En población con sobrepeso, se encontró que los SC al dulce tienen un consumo significativamente mayor de calorías por día, más lípidos, ácidos grasos saturados, poliinsaturados y monoinsaturados y más fibra, en comparación con los no catadores al dulce (Tabla 4.53).

Nutriente	ESTATUS CATADOR DULCE			p	ptend
	No catador	Catador moderado	Super catador		
	M $\pm$ DE	M $\pm$ DE	M $\pm$ DE		
Energía total (Kcal/d)	1625 $\pm$ 576	1723 $\pm$ 650	2159 $\pm$ 910	0.002	0.001
HC (% kcal)	43 $\pm$ 12	46 $\pm$ 10	44 $\pm$ 10	0.237	-
Proteínas (g/d)	88 $\pm$ 34	86 $\pm$ 28	98 $\pm$ 42	0.228	-
Proteínas (% kcal)	22.5 $\pm$ 6.6	20.9 $\pm$ 5.3	19.2 $\pm$ 5.8	0.024	0.007
Lípidos (g/d)	67.3 $\pm$ 30.7	66.0 $\pm$ 31.8	88.1 $\pm$ 43	0.005	0.015
Lípidos (% kcal)	37.3 $\pm$ 9.8	34.9 $\pm$ 8.2	36.7 $\pm$ 7.4	0.158	-
Colesterol (mg/d)	435 $\pm$ 370	342 $\pm$ 269	421 $\pm$ 337	0.214	-
AG totales (g/d)	47.0 $\pm$ 25.0	43.9 $\pm$ 24.1	50.1 $\pm$ 24	0.556	-
AG saturados (g/d)	16.8 $\pm$ 7.5	18.7 $\pm$ 11.6	24.7 $\pm$ 16	0.007	0.003
AG poliinsaturados (g/d)	12.5 $\pm$ 8.8	10.8 $\pm$ 6.1	14.4 $\pm$ 7.1	0.060	-
AG monoinsaturados (g/d)	30.5 $\pm$ 15	29.1 $\pm$ 14.3	39.7 $\pm$ 20.9	0.006	0.027
Acidos grasos Trans (g/d)	.37 $\pm$ .24	.42 $\pm$ .32	.42 $\pm$ .34	0.677	0.387
Fibra (g/d)	17.2 $\pm$ 7.1	18.6 $\pm$ 8.1	20.6 $\pm$ 10	0.182	0.068

Valor de p para ANOVA, HC: hidratos de carbono, AG: ácidos grasos

No se encontró asociación entre la percepción al sabor dulce y la adherencia a DM.

#### 4.1.4.6.10.3 Percepción del sabor dulce y consumo de alcohol

En la población general se observó que los SC al dulce consumían más alcohol y más whisky entre semana (gr/alcohol) que los NC, (6.6 $\pm$ 9 vs 4.7 $\pm$ 8 p=0.035 y 0.29 $\pm$ 1.2 vs 0.03 $\pm$ .14, p=0.008). Por su parte, los individuos con sobrepeso SC al dulce, tienen un consumo mayor de alcohol entre semana (9.9 $\pm$ 11 vs 6.3 $\pm$ 10

$p=0.006$ ), así como cerveza y whisky entre semana ( $5\pm7$  vs  $2.6\pm5$ ,  $p=0.021$ ) y ( $.53\pm1.6$  vs  $0.03\pm1.6$   $p=0.003$ ), respectivamente, comparados con los NC al dulce. En los obesos no se observan diferencias en el consumo. En cambio, en los individuos con síndrome metabólico y que son SC para el dulce, tienen un consumo mayor de alcohol entre semana ( $13\pm11$  vs  $7\pm13$   $p=0.05$ ), así como de cerveza y whisky entre semana, comparados con los NC ( $7.4\pm8$  vs  $2.9\pm5$   $p_{tend}=0.036$  y  $1.01\pm2.1$  vs  $0.0\pm0$ ,  $p_{tend}=0.015$ ).

#### 4.1.4.6.10.4 Percepción del sabor dulce y perfil metabólico

Se realizó el análisis en población en su conjunto y se encontró que los individuos supercatadores al dulce tenían mayores niveles de circunferencia de cintura, índice cintura cadera, glicemia y triglicéridos, y menores niveles de porcentaje de grasa corporal y colesterol HDL que aquellos no catadores (Tabla 4.54).

Al realizar el mismo análisis, estratificando a la población por sobrepeso encontramos las mismas diferencias y algunas más, aunque no todas alcanzaron la significación estadística, como la edad, el peso, la FC, aunque todas tienen una tendencia (Tabla 4.55). Vemos que en todas las variables –excepto cHDL–, que los SC al dulce tienen mayores niveles en comparación con los no catadores.

**Tabla 4.54 Relación entre estatus de catador para el dulce y variables metabólicas en la población general OBENUTIC.**

VARIABLE	GÉNERO	ESTATUS CATADOR DULCE			p	ptend
		No catador M±DE	Catador moderado M±DE	Super Catador M±DE		
CC(cm)	♂	93.8±9	93.5±12	97.8±14	0.067	0.029
	♀	87.2±11	88.2±13	89.5±12		
CCA	♂	0.91±.06	0.91±.07	0.92±.9	0.025	0.011
	♀	0.84±.05	0.84±.05	0.86±.0		
Masa grasa (%)	♂	20±7	18±9	19±8	0.085	0.046
	♀	32±9	31±9	31±9		
Glucemia (mg/dl)	♂	94.8±17	91.0±9	105.8±4	0.010	0.011
	♀	89.4±9	92±14	91.6±12		
C- HDL (mg/dl)	♂	56.2±11	55.1±14	53.1±9	0.036	0.030
	♀	64.0±14	65.1±12	60.3±12		
Triglicéridos (ln)	♂	4.6±.45	4.5±.47	4.7±.50	0.043	0.079
	♀	4.5±.45	4.5±.45	4.6±.43		

Valor de p con ANOVA, CC: circunferencia de cintura, ICC: índice cintura-cadera, C- HDL: colesterol HDL, ♂ hombre, ♀ mujer

**Tabla 4.55 Relación entre estatus de catador para el dulce y variables clínicas en individuos con IMC $\geq$ 25 de la muestra de OBENUTIC.**

VARIABLE	ESTATUS CATADOR DULCE			p	ptend
	No catador M $\pm$ DE	Catador moderado M $\pm$ DE	Super Catador M $\pm$ DE		
Edad (años)	43 $\pm$ 11	43 $\pm$ 11	47 $\pm$ 9	0.157	0.130
Peso (kg)	82 $\pm$ 11	84 $\pm$ 12	87 $\pm$ 14	0.124	0.046
CC(cm)	97 $\pm$ 9	100 $\pm$ 10	104 $\pm$ 10	0.006	0.001
Indice Cint-Cadera	0.89 $\pm$ .06	0.90 $\pm$ .07	0.93 $\pm$ .07	0.025	0.011
Indice cintura-altura	0.58 $\pm$ .06	0.60 $\pm$ .07	0.61 $\pm$ .05	0.089	0.026
Frecuencia cardiaca	75 $\pm$ 10	73 $\pm$ 10	78 $\pm$ 10	0.125	-
Glucemia (mg/dl)	95 $\pm$ 14	96 $\pm$ 15	108 $\pm$ 38	0.019	0.016
C- HDL (mg/dl)	58 $\pm$ 13	56 $\pm$ 14	53 $\pm$ 9	0.121	0.042

*Valor de p con ANOVA, CC: circunferencia de cintura, C- HDL: colesterol HDL*

#### 4.1.4.6.10.5 Percepción del sabor dulce y Síndrome Metabólico y sus componentes

No se encontró asociación entre la percepción al sabor dulce con sobrepeso u obesidad ni por IMC ni por con los criterios de IDF/ATP para la circunferencia de cintura; tampoco con la hipertensión, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia.

En relación a la diabetes se encontró una mayor proporción de individuos SC (33%) con disglucemia (criterios IDF) en comparación con los NC (16.8%) OR=2.47, IC 1.20-5,  $p=0.009$ .

Se encontró que los individuos SC al dulce, tienen un riesgo mayor de tener síndrome metabólico (IDF) (30% vs 16%, OR=2.15, IC 1.03-4.4,  $p=0.035$ , ajustado por edad) en comparación con los individuos no catadores al dulce. Si lo analizo estratificado por género se observa que el riesgo sólo se ve para los hombres (OR=6.5, IC 1.16-37,  $p=0.033$ ). Lo mismo se observa cuando se usa el criterio de SM-ATP-III, (27% vs 12%, OR=2.7, IC 1.2-5.9,  $p=0.012$ , ajustado por edad). Si lo analizo estratificado por género se observa que el riesgo sólo se ve para los hombres (OR=13, IC 1.9-95,  $p=0.008$ ) (Figura 4.65).

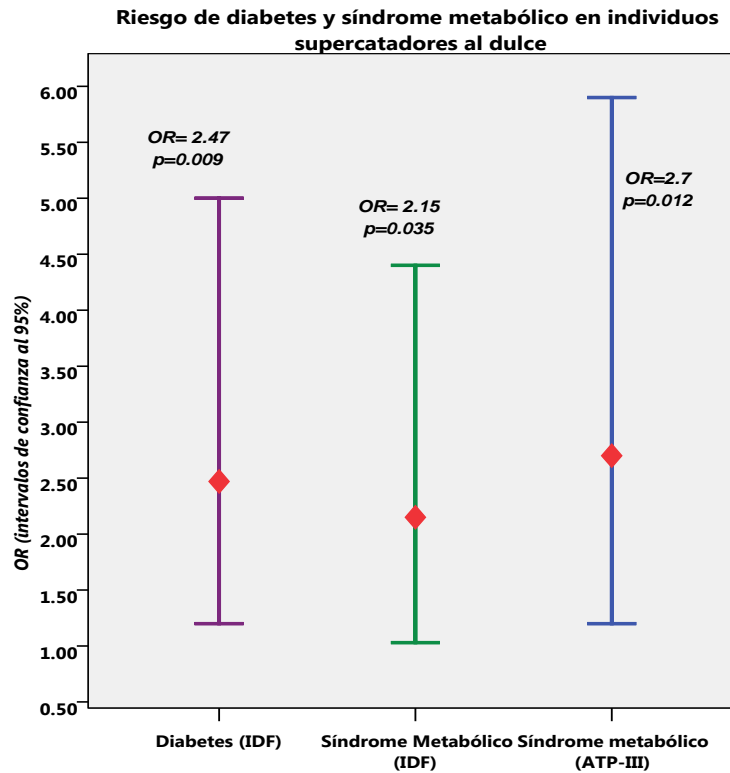


Figura 4.65 Riesgo de diabetes y síndrome metabólico asociado al estatus de supercatador al dulce. El valor de p de la OR es ajustado por edad, mediante regresión logística. Las barras de error representan el intervalo de confianza al 95%.

#### 4.1.4.7 Polimorfismo del gen TAS1R2 y la percepción del sabor dulce

En la Tabla 4.56 se muestra que hay una mayor proporción de individuos catadores al sabor dulce que portan al menos 1 alelo C (Val), en comparación con los homocigotos al alelo T (63 vs 37%, OR 1.7, IC 1.05-2.7, p=0.028).

Tabla 4.56 Distribución del genotipo de TAS1R2 por estatus de percepción del sabor dulce en la población general OBENUTIC.				
Estatus catador dulce	TAS1R2/Ile191Val (modelo dominante)			p
	Total	TT	CC+CT	
No catador (n/%)	102/32	51/50	51/50	0.028
Catador (n/%)	216/67	80/37	136/63	
Total	318/100	131/41.2	187/58.8	
Valor de p para x2				

Si analizamos la media de percepción del dulce se nota que son los homocigotos TT los que perciben menos el dulce que los otros genotipos, sin embargo, esta diferencia no es significativa ( $2.11\pm 1.3$ ,  $2.38\pm 1.2$  y  $2.21\pm 1.2$ ,  $p=0.245$ ). Al analizar por síndrome metabólico, vemos que aquellos que no tienen SM y son homocigotos para T, perciben menos el dulce que aquellos con al menos 1 alelo C ( $p=0.030$ ). Mientras que por el contrario, cuando los individuos tienen SM, los homocigotos T perciben más el dulce que los portadores del alelo C, aunque esta diferencia no alcanza la significación estadística (Tabla 4.57).

Tabla 4.57 Percepción del sabor dulce de acuerdo al genotipo de TAS1R2 estratificando por síndrome metabólico (ATP-III) en la población de OBENUTIC.			
Estatus Síndrome metabólico	TAS1R2 modelo dominante		
	TT (M/DE)	CC+CT (M/DE)	p
Sin SM	2.0/1.3	2.3/1.3	0.030
Con SM	2.88/1.6	2.29/1.2	0.090

Valor de p para ANOVA. SM: síndrome metabólico

Si lo vemos con el modelo aditivo se aprecian mejor las diferencias. Los portadores homocigotos Val sin síndrome metabólico perciben más el dulce, en comparación con quienes tienen SM, quienes lo perciben como menos intenso ( $2.3\pm 1.4$  vs  $1.9\pm 0.73$ ,  $p_{tend}=0.039$ ) (Tabla 4.58).

Tabla 4.58 Distribución del genotipo de TAS1R2 (rs35874116) en la población general OBENUTIC de acuerdo a síndrome metabólico-ATP-III.					
Estatus Síndrome metabólico	TAS1R2/Ile191Val			p	ptend
	Ile/Ile M/DE	Ile/Val M/DE	Val/Val M/DE		
Sin SM	2.0/1.3	2.3/1.2	2.3/1.4	0.093	0.053
Con SM	2.8/1.6	2.4/1.3	1.9/0.73	0.116	0.039

Valor de p para ANOVA, SM: síndrome metabólico

Una vez visto esto, en un modelo de regresión logística se encontró una interacción entre el genotipo TAS1R2 (los portadores de al menos 1 alelo C vs los homocigotos al alelo T) y el síndrome metabólico (ATP-III) sobre la percepción del sabor dulce ( $OR=1.98$ , IC 1.18-3-32,  $p=0.009$ ), aquellos individuos con al menos un alelo C tienen mayor probabilidad de ser No catadores/menos sensibles al sabor dulce, comparados con los portadores del genotipo TT solamente si tienen síndrome metabólico (Figura 4.66).

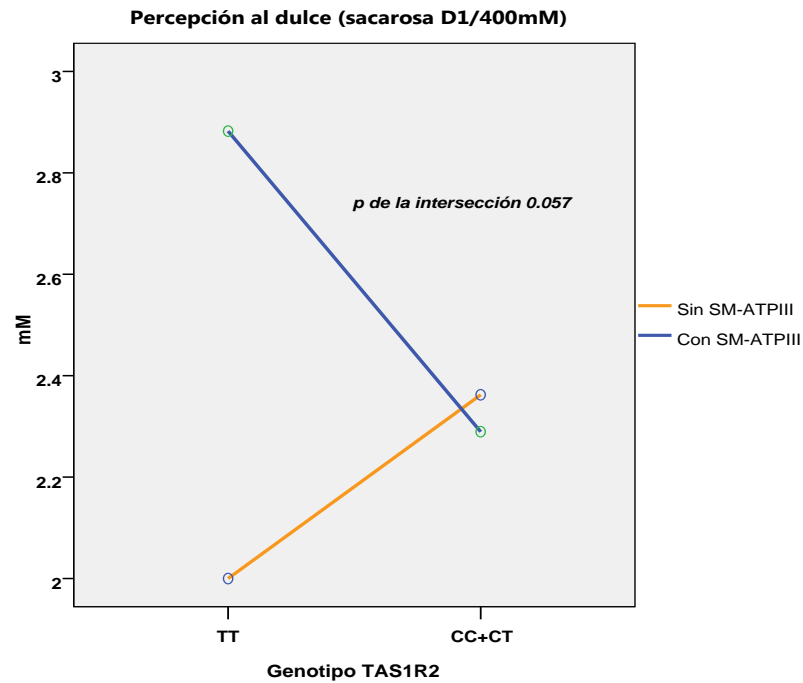


Figura 4.66 Efecto de la interacción entre síndrome metabólico y genotipo del polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 sobre la percepción al sabor dulce. El valor de  $p$  es ajustado por edad, mediante regresión lineal.

#### 4.1.4.7.1 Polimorfismo del gen TAS1R2 y el consumo de alimentos

No se encontraron diferencias significativas entre el genotipo de TAS1R2 y el consumo de alimentos agrupados, ni en la población general ni estratificada por género, obesidad o SM. Aunque si analizamos por alimento individual se observaron algunas diferencias en la población estratificada por síndrome metabólico, en población general no se observaron las mismas diferencias (Tablas 4.59 y 4.60).



**Tabla 4.59 Consumo de alimentos y polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 en población sin síndrome metabólico**

Alimentos (raciones/semana)	Genotipo TT M±DE	Genotipo CC/CT M±DE	p
Leche semidesnatada	5.1±5	4±5	0.082
Champiñones	.67±1	1.1±2	0.033
Zumo naranja	2.1±3.4	2.9±3.7	0.093
Pan integral	2.4±3.8	3.6±4.8	0.034
Bacon	.14±.20	.25±.68	0.090
Mermelada/miel	1.13±2.8	2.2±3.6	0.010
Batido soja	1.4±3.5	.49±1.5	0.005

Valor p para diferencia de medias ANOVA

**Tabla 4.60 Consumo de alimentos y polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 en población con síndrome metabólico**

Alimentos (raciones/semana)	Genotipo TT M±DE	Genotipo CC/CT M±DE	p
Yogurt semidesnatado	3.4±4.5	4.7±5.2	0.034
Requesón/cuajada	.74±1.1	3.3±4	0.064
Melón/sandía	3±2.8	.92±1.1	0.003
Patata hervida	2±1.8	.76±.74	0.006
Patata frita	2.6±4.5	.63±.94	0.028

Valor p para diferencia de medias ANOVA

#### 4.1.4.7.2 Polimorfismo del gen TAS1R2 y la composición de la dieta

En las Tablas 4.61 y 4.62 se muestran los resultados en relación al consumo de nutrientes de acuerdo al género en individuos con SM. En la primer tabla observamos que los hombres con al menos 1 alelo C/Val, consumen más hidratos de carbono (como % de las calorías totales, y en forma de almidón, fructosa, sacarosa y fibra) y más cafeína que los individuos homocigotos para el alelo T.

**Tabla 4.61 Consumo de nutrientes y polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 en hombres con síndrome metabólico**

Nutriente	Genotipo		p
	TT M±DE	CT/CC M±DE	
HC (% kcal/d)	37.6±7.3	46.7±7.6	0.013
Almidón (g/d)	50±40	80±42	0.223
Fructosa (g/d)	6.8±5.5	15.6±10.4	0.108
Sacarosa (g/d)	11.4±1.9	19±10	0.143
Fibra (g/d)	15.6±7	24±9.7	0.048
Cafeína	54.8±41	93±24	0.098

Valor p para diferencia de medias ANOVA HC: hidratos de carbono

En la segunda tabla, observamos que las mujeres con SM y al menos 1 alelo C/Val, consumen menos calorías totales, menos hidratos de carbono (como % de las calorías totales) aunque si lo miramos en forma de almidón, sacarosa y fibra, notamos que consumen más los portadores del genotipo CT/CC que los individuos homocigotos para el alelo T. También vemos un menor consumo de lípidos totales (g/d), ácidos grasos saturados y poliinsaturados en las mujeres con alelo Val.

Nutriente	Genotipo		p	ptend
	TT M±DE	CT/CC M±DE		
Calorías totales	2341±455	1579±445	<0.001	0.000
HC (% Kcal)	46.7±7	42±12	0.122	0.095
Proteínas (g/d)	96±10	78±26	0.067	0.046
Proteínas (%kcal)	16.8±2.7	20.3±5.5	0.075	0.011
Lípidos (g/d)	89±31	65±20	0.016	-
AGS	30±12	17±6	<0.001	0.007
AGPI	14±5	10±5	0.115	0.063
Almidón (g/d)	44±27	53±35	0.009	0.004
Sacarosa (g/d)	17.8±12	19.6±12	0.119	-
Fibra (g/d)	16.5±8	19.6±12	0.045	-

Valor p para diferencia de medias ANOVA

#### 4.1.4.7.3 Polimorfismo del gen TAS1R2 y la adherencia a la dieta mediterránea

Encontramos que de aquellos que tienen una adherencia baja a la dieta mediterránea, el 64% son portadores de al menos 1 alelo Val, en comparación con el 36% que portan el alelo Ile, aunque esta diferencia no alcanza a ser significativa ( $p=0.170$ ). No se encontraron diferencias al estudiar la asociación estratificando por síndrome metabólico u obesidad. No hay diferencia entre géneros.

#### 4.1.4.7.4 Polimorfismo del gen TAS1R2 y consumo de alcohol

En la población en general no se encontró diferencia en el consumo de alcohol y el polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2. Al analizar por síndrome metabólico, observamos que los individuos con genotipo CC/CT y síndrome metabólico, tienen un consumo menor de alcohol (g/d) en comparación con los individuos homocigotos para T, tanto como consumo total, consumo entresemana, y consumo ponderado por día (5.4±9 vs 15±15,  $p=0.006$ , 5.6±7.7 vs 13.7±14,  $p=0.008$  y 9.2±9 vs 16.2±14,  $p=0.030$ , respectivamente).

Sin embargo, al analizar esta asociación por género, observamos que son las mujeres con genotipo CC/CT y síndrome metabólico, las que tienen un consumo menor de alcohol (g/d) en comparación con las mujeres homocigotas para T (Tabla 4.63); en los hombres se observan diferencias, pero no significativas estadísticamente (TT: 17±14 vs CC/CT: 11±11, p=0.330).

Tabla 4.63 Consumo de alcohol y polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 en mujeres con síndrome metabólico			
Alcohol (g/d)	Genotipo		p
	TT M±DE	CT/CC M±DE	
Alcohol total	12.8±17	1.7±4.3	0.005
Alcohol Entre semana	11.4±15	1.8±2.2	0.004
Alcohol ponderado	13.4±16	5.4±4.7	0.037
<i>Valor p para diferencia de medias ANOVA</i>			

En cuanto al tipo de bebida alcohólica, podemos destacar diferencias en el consumo entre semana de vino blanco y cerveza, y de vino tinto, tanto entre semana como en fin de semana. Aquellas mujeres homocigotas para el alelo T, consumen más de las 4, que las portadoras de al menos un alelo C (Tabla 4.64).

Tabla 4.64 Tipo de bebidas alcohólicas y frecuencia de consumo y polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 en mujeres con síndrome metabólico			
Tipo de bebida y frecuencia	Genotipo		p
	TT M±DE	CT/CC M±DE	
Cerveza entre semana	4.6±7	.90±1.1	0.015
Vino blanco Entre semana	1.5±3.5	.07±.17	0.046
Vino tinto Entre semana	5.2±6.9	.51±1.03	0.002
Vino tinto Fin de semana	4±6	1±3	0.060
<i>Valor p para diferencia de medias ANOVA consumo de alcohol expresado en gramos/alcohol</i>			

#### 4.1.4.7.5 Polimorfismo del gen TAS1R2 y variables metabólicas

Se encontró que los hombres de población general con al menos 1 alelo Val, tienen menores niveles de glucosa y colesterol total, comparados con los portadores del genotipo TT (Tabla 4.65).

**Tabla 4.65 Polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 y variables clínicas en hombres de la población general de la muestra de OBENUTIC.**

VARIABLE	TAS1R2 rs35874116			p	ptend
	TT M±DE	CT M±DE	CC M±DE		
Glucosa (mg/dl)	103±35	91±12	93±13	0.056	0.047
Colesterol Total (mg/dl)	206±37	192±35	190±34	0.099	0.044

*Valor de p con ANOVA,*

Si analizamos usando el modelo dominante, vemos que los hombres homocigotos T tienen niveles más altos de glucosa (102±35 vs 92±12,  $p=0.017$ ), de colesterol total (206±37 vs 192±35,  $p=0.032$ ) y colesterol LDL (133±32 vs 122±28,  $p=0.038$ ), comparados con los portadores de al menos 1 alelo C.

Para el caso de las mujeres, encontramos muchas más diferencias estadísticamente significativas en el perfil metabólico y clínico, en función del polimorfismo Ile191Val (Tabla 4.66).

**Tabla 4.66 Polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 y variables clínicas en mujeres de la población general de la muestra de OBENUTIC.**

VARIABLE	TAS1R2 rs35874116			p	ptend
	TT M±DE	CT M±DE	CC M±DE		
Peso (kg)	66±12	67.7±14	74.7±18	0.049	0.030
Índice de Masa Corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	24.6±4.8	25.7±5.6	28.3±6.9	0.028	0.011
Circunferencia de Cintura (cm)	86±11	88.5±12	93.3±13	0.044	0.015
Circunferencia de Cadera (cm)	102±10	103±11	109±15	0.054	0.041
Índice Cintura-Cadera	0.84±.05	0.85±.05	0.85±.05	0.174	0.099
Índice cintura-altura	0.52±.07	0.54±.08	0.57±.08	0.035	0.010
Tensión arterial sistólica (mmHg)	117±12	122±16	126±19	0.030	0.008
Tensión arterial diastólica (mmHg)	74±8	77±11	80±14	0.047	0.014
Nivel de Grasa visceral	4.7±3.3	5.4±3.6	6.1±4.1	0.192	0.070
Triglicéridos (mg/dl)	96±44	103±50	130±72	0.028	0.017

*Valor de p con ANOVA,*

#### 4.1.4.7.6 Polimorfismo del gen TAS1R2 y síndrome metabólico y sus componentes individuales

No se encontró asociación entre el polimorfismo Ile191Val y el sobrepeso/obesidad por IMC, con ningún modelo de herencia.

No se encontró asociación con diabetes (ADA/IDF/ATP-III), hipercolesterolemia, obesidad (IDF), hipertensión arterial (IDF/ATP-III) e hipoalfalipoproteinemia.

Se encontró que el ser portador homocigoto del alelo Val aumenta el riesgo de tener hipertrigliceridemia (OR=3.78, IC 1.41-10,  $p=0.008$ , ajustado por edad), obesidad (ATP-III), (OR=2.68, IC 1.10-6,  $p=0.029$ , ajustado por edad y género); y síndrome metabólico (ATP-III) (OR=3.8, IC 1.39-10,  $p=0.009$ , ajustado por edad), en comparación con los portadores del genotipo IleIle (Figura 4.67).

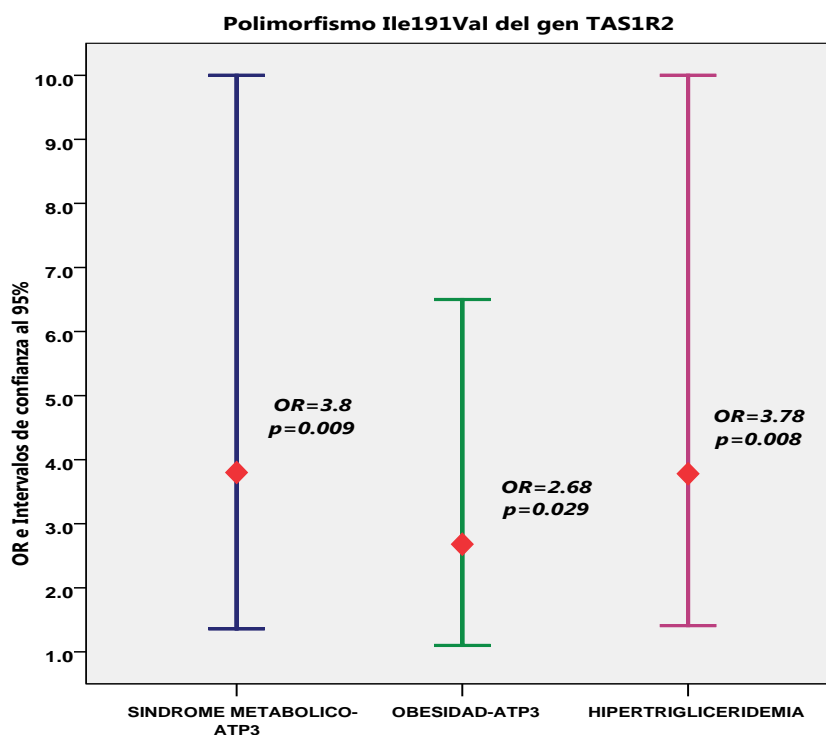


Figura 4.67 Riesgo de síndrome metabólico, obesidad e hipertrigliceridemia asociado al genotipo ValVal del polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2.

#### 4.1.4.8 Sabor UMAMI

Para el sabor umami se observó que es mayor el porcentaje de mujeres supercatadoras (20.18% vs 8.43%  $p=0.05$ ) (Figura 4.68).

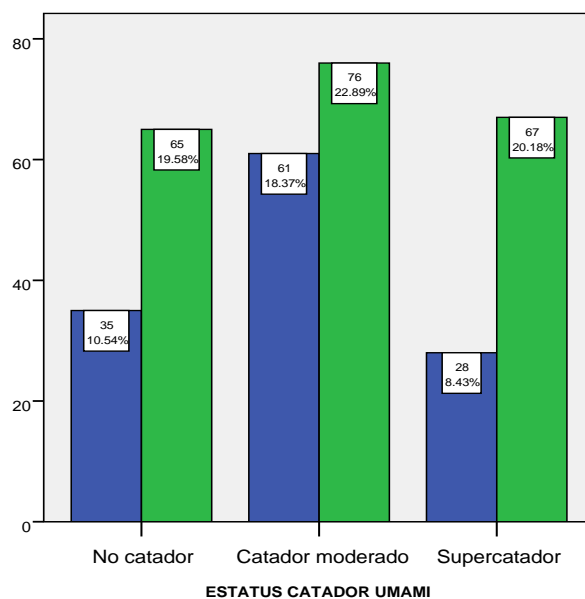


Figura 4.68 Diferencias en el estatus catador para el sabor Umami por género

#### 4.1.4.8.1 Percepción al sabor umami y consumo de alimentos

Se observó que las mujeres no catadoras consumen más carnes rojas, blancas y embutidos y vísceras en comparación con las mujeres supercatadoras al umami (Tabla 4.67). En los hombres no se observaron diferencias significativas.

Tabla 4.67 Consumo de alimentos y percepción del sabor umami en mujeres de población general

Grupo de alimentos (raciones/semana)	No catadores M±DE	Catadores Moderados M±DE	Super Catadores M±DE	p	ptend
Carnes rojas	8.9±7.2	8.8±5.9	6.5±5.2	0.050	0.033
Carnes blancas	4.9±5.6	3.6±3.3	3.6±4.0	0.108	0.077
Embutidos y vísceras	4.3±9.6	1.8±1.7	1.6±2.1	0.017	0.012

Valor p para diferencia de medias ANOVA,

Al analizar en alimentos por separado, se encontró que las pacientes supercatadoras consumieron más veces por semana, espárragos, champiñones, piña, y menos carne de cerdo, chorizo/salchichón, salchicha/longaniza y morcilla ( $p < 0.05$ ) (Tabla 4.68).

**Tabla 4.68 Consumo de alimentos en función del estatus de catador al sabor umami en mujeres de población general de la muestra OBENUTIC.**

Alimento	Estatus Catador UMAMI			p	ptend
	No Catador M±DE	Catador Moderado M±DE	Super Catador M±DE		
Espárragos	.64±1.1	.88±1.0	1.6±2.4	0.002	0.001
Champiñones	.65±.87	.71±.93	1.16±1.7	0.048	0.026
Piña	1.05±1.3	1.3±2.3	1.8±2	0.097	0.035
Carne de cerdo	.80±.88	.67±1.2	.44±.64	0.006	0.001
Chorizo/salchichón	1.4±3.1	.68±1.2	.53±.86	0.028	0.013
Salchicha/longaniza	1.4±3.5	.35±.55	.35±.58	0.004	0.004
Morcilla	.64±2.4	.13±.21	.15±.46	0.078	0.057

*P valor para comparación de medias por ANOVA. Consumo de alimentos (número de veces por semana)*

#### 4.1.4.8.2 Percepción al sabor umami y composición de la dieta

Se encontraron ligeras diferencias entre el ser catador y la composición de la dieta en la población en su conjunto. Los catadores consumen más ácidos grasos saturados ( $16 \pm 4$  vs  $19 \pm 10$ ,  $p = 0.021$ ), ácidos grasos trans ( $.35 \pm .23$  vs  $.42 \pm .32$ ,  $p = 0.044$ ) y más sacarosa ( $16.7 \pm 9.5$  vs  $19.7 \pm 10$ ,  $p = 0.018$ ) que los no catadores.

Después de estratificar por IMC observamos que los individuos catadores con sobrepeso consumen más calorías por día, proteínas (g/d), lípidos (g/d), AGS y AGPI, en comparación con los NC al sabor umami (Tabla 4.69).

**Tabla 4.69 Consumo de nutrientes y percepción al sabor umami en población con sobrepeso (IMC≥25)**

Nutriente	UMAMI		p
	No Catadores M±DE	Catadores M±DE	
Calorías totales	1575±548	1880±762	0.009
Proteínas (g/d)	83±30	93±35	0.084
Lípidos (g/d)	62±27	74±37	0.036
AG Saturados g/d)	16±8	20±13	0.027
AG Poli insaturados (g/d)	10.7±15.7	12.8±8.0	0.090

*Valor p para diferencia de medias ANOVA, AG: ácidos grasos*

#### 4.1.4.8.3 Percepción al sabor umami y adherencia a la dieta mediterránea

Se encontró que los individuos No catadores tienen una adherencia ligeramente menor a la dieta mediterránea que aquellos catadores al sabor umami ( $8.16 \pm 2.0$  vs  $8.60 \pm 2.0$ ,  $p=0.070$ ).

Si los analizamos en función de la presencia de síndrome metabólico, observamos que los individuos con SM y No catadores, tienen una adherencia significativamente menor a la dieta mediterránea que los catadores al sabor umami ( $6.6 \pm 1.8$  vs  $8.8 \pm 2.2$ ,  $p=0.001$ ).

Al analizar la adherencia a la DM de forma categórica, vemos que los individuos con síndrome metabólico y no catadores al umami, tienen más riesgo de tener una baja adherencia a la DM ( $<8$  puntos), en comparación con los catadores ( $66.7\%$  vs  $31.7\%$ ,  $OR=1.58$ ,  $IC\ 1.05-2.3$ ,  $p=0.012$ ).

#### 4.1.4.8.4 Percepción al sabor umami y consumo de alcohol

En población general, observamos que los super catadores consumen más cava entre semana que los no catadores ( $.22 \pm 1.14$  vs  $.02 \pm .11$ ,  $p=0.016$ ). En los individuos con síndrome metabólico, al analizar catadores vs no catadores, encontramos que los primeros, consumen más alcohol (tanto entre semana como en fin de semana) que los NC, aunque las diferencias no alcanzan la significación estadística ( $13 \pm 10$  vs  $7.7 \pm 12$ ,  $p=0.095$ ). Estos mismos individuos consumen más vino tinto en fin de semana que los NC ( $5.2 \pm 7.2$  vs  $2.7 \pm 5.2$ ,  $p=0.036$ ). al analizar por género observamos que los hombres con SM supercatadores tienen un consumo mayor de alcohol durante el fin de semana en comparación con los NC ( $42 \pm 8$  vs  $5.8 \pm 7$ ,  $p=0.011$ ,  $ptend=0.003$ ).

#### 4.1.4.8.5 Percepción al sabor umami y variables bioquímicas

En la Tabla 4.70 se muestran las variables bioquímicas y metabólicas asociadas al estatus de percepción del sabor umami para población general.

Se nota que los no catadores tienen mayor edad, así como mayores niveles de peso, tensión arterial sistólica, porcentaje de masa grasa y nivel de grasa visceral, comparados con los supercatadores al sabor umami.



**Tabla 4.70 Percepción del sabor umami y variables clínicas en población general de la muestra de OBENUTIC.**

VARIABLE	UMAMI		p
	NC M±DE	SC M±DE	
Edad (años)	40±11	36±11	0.028
Peso (kg)	74±16	70±13	0.133
Tensión arterial sistólica (mmHg)	126±17	120±13	0.015
Nivel de Grasa visceral	6.8±4.7	4.7±3.4	0.001
Masa Grasa (%)	29±10	25±10	0.021

*Valor de p con ANOVA, NC no catador, SC supercatador*

Al analizar por síndrome metabólico vemos que la percepción al sabor umami además de asociarse con la TAS y el % de masa grasa como en la población general, se asocia con triglicéridos y relación CT/HDL, siendo los no catadores los que tienen mayores niveles en comparación con los supercatadores (Tabla 4.71).

**Tabla 4.71 Percepción del sabor umami y variables clínicas en población con síndrome metabólico de la muestra de OBENUTIC.**

VARIABLE	UMAMI		p
	NC M±DE	SC M±DE	
Tensión arterial sistólica (mmHg)	145±14	132±11	0.015
Masa Grasa (%)	40±6	34±8	0.012
Triglicéridos (ln)	5.2±.29	4.9±.43	0.034
Relación CT/HDL	4.7±1.1	3.9±.67	0.024

*Valor de p con ANOVA, NC no catador, SC supercatador*

#### 4.1.4.8.6 Percepción al sabor umami y síndrome metabólico y componentes individuales

No se encontraron diferencias entre los no catadores y catadores al sabor umami en relación a la presencia de sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ), ni obesidad ( $IMC \geq 30$ ), diabetes (ADA/IDF/ATP-III), hipercolesterolemia, hipertensión arterial (IDF/ATP-III), hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia; así como tampoco con síndrome metabólico.

Se encontró asociado con obesidad central (IDF) si comparamos catador vs no catador (57.8% vs 68%,  $p=0.070$ ), y si comparamos no catador vs supercatador (54.7% vs 68%,  $p=0.057$ ). Cuando estratificamos por género, notamos que son los hombres no catadores los que tienen un mayor riesgo de tener obesidad central

(52%) en comparación con los supercatadores (25%), OR=3.17 IC 1.07-9, p=0.033. Al observar esto, analizamos de nuevo a los hombres no catadores en función del IMC, y vemos que también tienen un mayor riesgo de ser obesos (IMC≥30), en comparación con los supercatadores (23% vs 7%, p=0.090), aunque esta diferencia no alcanza a ser significativa.

**4.1.4.8.7 Percepción al sabor umami y polimorfismo TAS1R2**

No se encontró asociación entre la percepción del sabor umami y el polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2, ni por género, ni por obesidad, sobrepeso o síndrome metabólico.

**4.1.4.8.8 Percepción al sabor umami y polimorfismo TAS2R38**

En población general no se observó ninguna asociación entre el polimorfismo A49P del gen TAS2R38 y la percepción al sabor umami. Sin embargo encontramos que el ser portador de al menos un alelo C, confiere un mayor riesgo de ser no catador para el sabor umami en individuos con sobrepeso (IMC≥25), (38% vs 18%, OR= 2.79, IC 1.14-6.8, p=0.021) en comparación con los portadores del genotipo GG.

**4.1.4.8.9 ESTUDIO DEL SABOR ACIDO**

Para el sabor ácido, se observó que hay un mayor porcentaje de mujeres supercatadoras (36% vs 15%, p=0.005) (Figura 4.69).

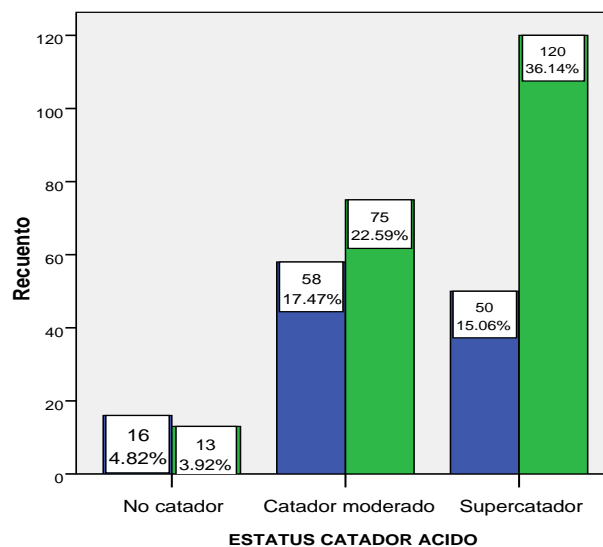


Figura 4.69 Diferencias en el estatus catador para el sabor ácido por género

#### 4.1.4.8.10 Percepción del sabor ácido y consumo de alimentos

En este sabor encontramos diferencias importantes en el consumo de alimentos analizados individualmente, entre hombres y mujeres. Las mujeres supercatadoras tuvieron un mayor consumo de leche semi/desnatada, champiñones y pescado a la plancha y un menor consumo de nueces, ensaimadas y donuts, patatas fritas y rosquilletas, carne de cerdo, chorizo/salchichón, salchicha/longaniza y pescado frito, así como de cerveza y aceitunas ( $p < 0.05$ ), comparadas con las NC. Por su parte, los hombres supercatadores consumieron menos lechuga, zanahoria cruda, judías verdes, naranja, piña, zumo de naranja, aceite de oliva extravirgen, jamón york y vino tinto; y solamente se observó mayor consumo de leche entera ( $p < 0.05$ ), comparados con los NC.

Al realizar el análisis para la población general y usando los alimentos agrupados (raciones/semana) solo se encontraron diferencias en el consumo de carnes rojas y huevo en función de la percepción al sabor ácido (Tabla 4.72).

Tabla 4.72 Consumo de alimentos en función del estatus de catador al sabor ACIDO en población general OBENUTIC.					
Grupo de Alimento	Estatus Catador ACIDO			p	ptend
	No Catador M±DE	Catador Moderado M±DE	Super Catador M±DE		
Carnes rojas	13±9	8±7	8±6	0.028	0.064
Huevo	4.7±5	.82±1.5	.62±1.2	0.123	0.048

*P valor para comparación de medias por ANOVA. Consumo de alimentos (número de veces por semana)*

Al estudiar la relación estratificando por género, encontramos algunas diferencias más (Tabla 4.73).

**Tabla 4.73 Consumo de alimentos función del estatus de catador al sabor ACIDO en población general OBENUTIC, dividido por género.**

Grupo de Alimento	Estatus Catador ACIDO			p	ptend
	No Catador M±DE	Catador Moderado M±DE	Super Catador M±DE		
<b>Hombres</b>					
Repostería	2.3±5	2.9±3.7	5.9±6.7	0.080	0.038
Sodas	4.6±7	2.6±3	6.5±7	0.042	0.140
Aceite de oliva	12.2±4	9.5±4	7.7±5	0.043	0.014
Huevo	5.3±5.3	3.3±3.4	2.5±2.1	0.104	0.042
<b>Mujeres</b>					
Frutos secos	6.8±7.7	2.4±4	2.1±2.4	0.049	0.089
Repostería	7.9±9.6	2.9±4.4	2.3±3.2	0.046	0.060
Embutidos y vísceras	9.3±13.7	5.0±11	1.6±2	0.076	0.024

*P valor para comparación de medias por ANOVA. Consumo de alimentos (número de veces por semana)*

#### 4.1.4.8.11 Percepción del sabor ácido y consumo de alcohol

Se observó que en población general, tanto los hombres como las mujeres NC al ácido, consumen más alcohol (gr/alcohol) que los SC (12±11 vs 4±7, p=0.003 y 8.5±17 vs 2±5, p=0.003, respectivamente). En los hombres con SM se encontró un mayor consumo de vino tinto en los SC, comparados con los NC, pero en las mujeres permaneció muy alto el consumo en aquellas NC (Tabla 4.74) en comparación con las SC.

Tabla 4.74 Tipo de bebidas alcohólicas y frecuencia de consumo de acuerdo a la percepción al sabor ácido en hombres y mujeres de la población con Síndrome metabólico de OBENUTIC					
Tipo de bebida y frecuencia	ACIDO			p	ptend
	NC M±DE	CM M±DE	SC M±DE		
<b>HOMBRES</b>					
Vino tinto FS (raciones/sem)	1.5±2.8	11±6.6	4.9±4.5	0.028	-
<b>MUJERES</b>					
Consumo de alcohol (g/d)	34±25	2.5±6	4±5	<0.001	<0.001
Consumo de alcohol ES(g/d)	22±21	2±3.6	4±7	0.014	-
Vino blanco ES (g/d)	2.7±5.4	.31±.71	.13±.30	<0.001	0.022
Cerveza ES (g/d)	10±11	.59±1.2	1.7±3.6	<0.001	.174
Cerveza FS (g/d)	15±15	4±4.4	5±4.5	0.001	0.095
<i>Valor p para diferencia de medias ANOVA P: ponderado, ES entre semana FS fin de semana</i>					

#### 4.1.4.8.12 Percepción del sabor ácido y composición de la dieta

En población general, no se observaron diferencias en el consumo de nutrientes según la percepción al sabor ácido. En la Tabla 4.75 se muestran las diferencias encontradas en hombres y mujeres, en población con sobrepeso (IMC≥25) de la muestra de OBENUTIC.

Se observa que los hombres catadores consumen más calorías por día, más lípidos, y más ácidos grasos de todos los tipos, en comparación con los hombres no catadores. En las mujeres solo se encontró un consumo mayor de calorías, pero contrario a lo que pasa en los hombres, en las no catadoras al sabor ácido (NC 2147±565 vs 1568±497, p=0.026), así como un menor consumo de proteínas (%/Kcal/d) (NC 16±2 vs 21±5, p=0.096). Algo muy similar se observa para los individuos con síndrome metabólico.

**Tabla 4.75 Composición de la dieta en función del estatus de catador para ACIDO en población con IMC≥25 en hombres de la muestra de OBENUTIC**

Nutriente	ACIDO		p
	No catador M±DE	Catador M±DE	
Energía total (Kcal/d)	1602±422	2087±890	0.082
Lípidos (g/d)	53±26	82±42	0.034
Lípidos (% kcal)	29.5±10	35.5±8	0.035
AG totales (g/d)	36±22	51±26	0.080
AG saturados (g/d)	14±6	22±15	0.082
AG poliinsaturados (g/d)	8.6±5	14±8	0.042
AG monoinsaturados (g/d)	24±13	36±18	0.047
Sacarosa	10±7	21±10	0.004

Valor de p para ANOVA, AG: ácidos grasos

#### 4.1.4.8.13 Percepción del sabor ácido y variables bioquímicas

En la Tabla 4.76 se muestran las diferencias encontradas en las variables metabólicas para la población general, en función de la percepción al sabor ácido. Notamos en general, que son los no catadores los que tienen un peor perfil metabólico, en comparación con los no catadores al sabor ácido.

**Tabla 4.76 Relación entre estatus de catador para el ACIDO y variables clínicas en hombres y mujeres de la muestra de OBENUTIC.**

VARIABLE	ESTATUS CATADOR ACIDO			p	ptend
	No catador M±DE	Catador moderado M±DE	Super Catador M±DE		
<b>HOMBRES</b>					
Edad (años)	43±12	39±9	37±9	0.106	0.036
Peso (kg)	85±11	85±12	79±14	0.025	0.021
Índice de Masa Corporal	27.4±3.5	27.2±4.6	25.8±4.1	0.178	0.090
CC(cm)	97±11	96±13	92±12	0.117	0.053
Índice Cintura-Cadera	0.94±.07	0.92±.06	0.90±.06	0.088	0.028
Masa grasa (%)	22.5±7.5	19±8	17.9±8	0.171	0.084
<b>MUJERES</b>					
Colesterol total (mg/dl)	218±39	207±42	199±37	0.125	0.042
C- LDL (mg/dl)	137±30	129±30	122±30	0.120	0.040

Valor de p con ANOVA, CC: circunferencia de cintura, C- LDL: colesterol LDL

#### 4.1.4.8.14 Percepción del sabor ácido y síndrome metabólico y componentes individuales

No se encontró asociación entre la percepción al sabor ácido y obesidad (IDF/ATP-III), hipertensión (IDF/ATP-III), hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia para ninguno de los dos géneros. En cambio, encontramos una mayor proporción de mujeres no catadoras con hipercolesterolemia, en comparación con las supercatadoras (77% vs 43%, OR=4.35 IC 1.14-16, p=0.030) (Tabla 4.77).

**Tabla 4.77 Relación entre estatus de catador para el sabor ácido y el riesgo de hipercolesterolemia en mujeres de la población general OBENUTIC.**

Fenotipo		ESTATUS CATADOR ACIDO			p	ptend
		No catador n/%	Catador moderado n/%	Super Catador n/%		
HIPER-COLESTEROLEMIA	NO	3/23	31/41	68/57	0.018	0.005
	SI	10/77	44/59	52/43		

*Valor de p con X2*

En el caso de los hombres, se encontró que aquellos no catadores para el sabor ácido tenían mayor riesgo de sobrepeso (69% vs 44%, OR=2.8 IC: .899-9, p=0.091) y obesidad (31% vs 10%, OR=4 IC: 1-16, p=0.049), comparados con los supercatadores (Tabla 4.78), aunque la significación estadística se quedó limítrofe seguramente debido al insuficiente tamaño de muestra.

**Tabla 4.78 Relación entre estatus de catador para el sabor ácido y el riesgo de sobrepeso y obesidad en hombres de la población general OBENUTIC.**

Fenotipo		ESTATUS CATADOR ACIDO			p	ptend
		No catador n/%	Catador moderado n/%	Super Catador n/%		
SOBREPESO IMC≥25	NO	5/31	19/33	28/56	0.033	0.019
	SI	11/69	39/67	22/44		
OBESIDAD IMC≥30	NO	11/69	43/74	45/90	0.061	0.024
	SI	5/31	15/26	5/10		

*Valor de p con X2,*

Se encontró también una mayor proporción de hombres no catadores para el sabor ácido, con diabetes (ADA) (12.5% vs 0%, aunque el riesgo no se puede calcular dado que hay 0 casos con diabetes que sean SC) y disglucemia (IDF) (44% vs 18%, OR=3.54 IC: 1-12, p=0.043), comparado con los supercatadores. Para la disglucemia según el criterio de ATP-III, la asociación se encontró para la población en su conjunto, los no catadores tienen más riesgo de disglucemia que los supercatadores (24% vs 5.3%, OR=4.17 IC: 1.27-13, p=0.018; ajustado por edad) (Tabla 4.79).

**Tabla 4.79 Relación entre estatus de catador para el sabor ácido y el riesgo de diabetes (por 3 criterios diagnósticos) en hombres de la población general OBENUTIC.**

Fenotipo		ESTATUS CATADOR PARA ACIDO			p	ptend
		No catador n/%	Catador moderado n/%	Super Catador n/%		
DIABETES TIPO 2 (ADA)	NO	14/87	55/94.8	50/100	0.072	0.023
	SI	2/12.5	3/5.2	0/0		
DISGLICEMIA (IDF)	NO	9/56	44/76	41/82	0.112	0.054
	SI	7/44	14/24	9/18		
Hombres y mujeres						
DISGLICEMIA (ATP-III)	NO	22/76	124/93	161/94.	0.018*	0.005
	SI	7/24	9/7	9/5.3		

*Valor de p con X2, \*ajustando por edad*

Y finalmente, se encontró una tendencia a que los hombres no catadores tuvieran más síndrome metabólico (por ambos criterios), en comparación con los supercatadores, aunque esta asociación no alcanzó la significación estadística (Tabla 4.80).

**Tabla 4.80 Relación entre estatus de catador para el sabor ácido y el riesgo de síndrome metabólico en hombres de la población general OBENUTIC.**

Criterio diagnóstico	SM	ESTATUS CATADOR PARA ACIDO			p	ptend
		No catador n/%	Catador moderado n/%	Super Catador n/%		
IDF	NO	11/69	40/69	43/86	0.093	0.054
	SI	5/31	18/31	7/14		
ATP-III	NO	9	44/76	45/90	0.131	0.071
	SI	4/25	14/24	5/10		

*Valor de p con X2, SM: síndrome metabólico IDF: International Diabetes*



#### 4.1.4.8.15 Percepción al sabor ácido y el polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2

No se encontró asociación entre la percepción del sabor ácido y el polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2, en población general, ni estratificada por género, ni por obesidad y/o sobrepeso.

Al realizar el análisis estratificando por síndrome metabólico, se encontró que los individuos con síndrome metabólico homocigotos para el alelo Val, el 70% eran supercatadores, en comparación con el 10% que fueron NC. Así mismo, el 66.7% de los NC fueron homocigotos llelle ( $p=0.004$ ). En los individuos sin síndrome metabólico no se observaron diferencias.

#### 4.1.4.8.16 Percepción al sabor ácido y polimorfismo A49P del gen TAS2R38

No se encontró asociación entre la percepción del sabor ácido y el polimorfismo A49P del gen TAS2R38, en población general, ni estratificada por género, ni por sobrepeso, obesidad o síndrome metabólico.

#### 4.1.4.9 ESTUDIO DEL SABOR SALADO

Para el sabor salado, se observó que hay un mayor porcentaje de mujeres supercatadoras, en comparación con los hombres (30% vs 14%,  $p=0.06$ ) (Figura 4.70).

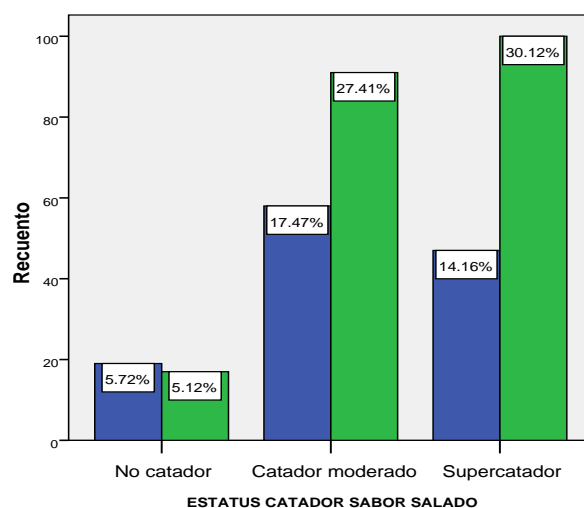


Figura 4.70 Diferencias en la percepción al sabor salado por género

#### 4.1.4.9.1 Percepción del sabor salado y consumo de alimentos

Se encontró que las mujeres no catadoras solo tenían un mayor consumo de lácteos y pescados y mariscos, en comparación con las mujeres supercatadoras. En relación a los hombres, solo se encontró que los no catadores, consumían más aceite de oliva, en comparación con los hombres supercatadores ( $p_{tend}=0.018$ ) (Tabla 4.81).

Tabla 4.81 Consumo de alimentos en función del estatus de catador al sabor salado en población general OBENUTIC.						
Género	Grupo de Alimento	Estatus Catador Salado			p	ptend
		No Catador M±DE	Catador Moderado M±DE	Super Catador M±DE		
♂	Aceite de oliva	10.6±4	10±5	7±5	0.037	0.018
♀	Lácteos	14.3±10	14.9±10	10.8±7	0.013	0.010
	Pescados y mariscos	6±4	6.2±6	4.8±3	0.184	0.085

*P valor para comparación de medias por ANOVA. Consumo de alimentos (número de veces por semana)*

Al analizar a la población por la presencia de sobrepeso, se observaron algunas diferencias en el consumo de grupos de alimentos por género (Tabla 4.82).

Tabla 4.82 Consumo de alimentos en función del estatus de catador al sabor SALADO en población con sobrepeso (IMC≥25), dividido por género.					
Grupo de Alimento	Estatus Catador SALADO			p	ptend
	No Catador M±DE	Catador Moderado M±DE	Super Catador M±DE		
<b>Hombres</b>					
Aceite de oliva	9.6±3.3	10.7±4.8	6.7±5.2	0.022	0.061
Legumbres	2.7±2.7	1.4±1.8	1.3±1.1	0.087	0.068
<b>Mujeres</b>					
Lácteos	12.7±11	15.4±13	9.7±7	0.084	0.115
Aceite de oliva	9.5±6.4	9.9±5.5	13±7	0.081	0.037
Pescados y mariscos	5.9±4.2	7.3±7.4	4.5±2.6	0.097	0.129

*P valor para comparación de medias por ANOVA. Consumo de alimentos (número de veces por semana)*

#### 4.1.4.9.2 Percepción del sabor salado y consumo de alcohol

Se comparó el consumo de alcohol entre hombres y mujeres en relación a la percepción al sabor salado, las diferencias encontradas se muestran en la Tabla 4.83.

**Tabla 4.83 Tipo de bebidas alcohólicas y frecuencia de consumo de acuerdo a la percepción al sabor ácido en hombres y mujeres de la población general de OBENUTIC**

Tipo de bebida y frecuencia	SALADO			p	ptend
	NC M±DE	CM M±DE	SC M±DE		
<b>HOMBRES</b>					
Vino tinto (raciones/sem)	1.7±3.6	.73±1.4	.31±.45	0.019	0.007
Cava ES (raciones/sem)	.34±1.49	.01±.12	.009±.06	0.081	0.084
Whisky ES (raciones/sem)	.02±.12	.04±.18	.44±1.4	0.050	0.030
<b>MUJERES</b>					
Consumo de alcohol (g/d)	7.4±16	2±5	1.8±5	0.005	0.022-
Alcohol ponderado (g/d)	13±13	7±7	8.7±9	0.032	-
Vino tinto (raciones/sem)	2±3.7	.79±1.6	.40±.67	0.001	<0.001
Vino blanco (g/d)	.94±1.7	.17±.35	.16±.36	<0.001	0.001
Cerveza (raciones/sem)	2.8±4.6	1±1.7	1.2±1.7	0.006	.131
Vino blanco FS (g/d)	4.9±7	2±3.5	1.9±3.5	0.015	0.026

Valor p para diferencia de medias ANOVA ES entre semana FS fin de semana

#### 4.1.4.9.3 Percepción del sabor salado y composición de la dieta

En la población general, se observó que los hombres no catadores, tienen un consumo muy similar al de los supercatadores; en donde se observan diferencias notorias es en aquellos con estatus de percepción moderado, donde el consumo es menor con respecto a los otros 2 estatus (2173±832, 1832±665 y 2241±850, p=0.020,) respectivamente. En las mujeres no se observa ninguna diferencia.

Al estratificar a la población de acuerdo a la presencia de sobrepeso, se hacen evidentes diferencias en el grupo de los hombres (Tabla 4.84). Mientras que en las mujeres sin sobrepeso, observamos que las no catadoras consumen menos hidratos de carbono (34±8 vs 44±11, p=0.029) y más lípidos (44±9 vs 37±8, p=0.034), en comparación con las supercatadoras. En las mujeres con sobrepeso, no se observan diferencias en el consumo de nutrientes asociado a la percepción del sabor salado. En la población con obesidad no se encontraron diferencias en el consumo de nutrientes.

**Tabla 4.84 Composición de la dieta en función del estatus de catador para salado en hombres de acuerdo al sobrepeso de la muestra de OBENUTIC**

Nutriente	SALADO			p
	No catador M±DE	Catador moderado M±DE	Super Catador M±DE	
<b>Sin sobrepeso (IMC&lt;25)</b>				
Energía total (Kcal/d)	2774±1027	1961±556	2011±632	0.026
Colesterol total (mg/d)	971±407	416±345	434±322	0.003
Cafeína (g/d)	82±42	67±43	39±35	0.055
<b>Con sobrepeso (IMC≥25)</b>				
Energía total (Kcal/d)	1895±579	1735±730	2426±964	0.006
Lípidos (g/d)	75±37	67±36	93±45	0.044
AG saturados (g/d)	17.6±8	18.3±13	27±17	0.046
AG monoinsaturados (g/d)	34±16	29±15	41±21	0.041
Fibra (g/d)	22±8	17±7	23±11	0.047
<i>Valor de p para ANOVA, AG: ácidos grasos</i>				

#### 4.1.4.9.4 Percepción del sabor salado y variables bioquímicas y metabólicas

En población general, se encontró que los SC al sabor salado tienen un peor perfil metabólico en comparación con los no catadores (Tabla 4.85). En hombres solo se encontró diferencias en el colesterol HDL, mientras que las mujeres tienen cifras mayores de edad, peso, CC, ICC e ICA.

**Tabla 4.85 Relación entre estatus de catador para el sabor salado y variables clínicas en hombres y mujeres de la muestra de OBENUTIC.**

VARIABLE	ESTATUS CATADOR PARA SALADO			p	ptend
	No catador M±DE	Catador moderado M±DE	Super Catador M±DE		
<b>HOMBRES</b>					
Colesterol HDL (mg/dl)	65±19	60±10	56±12	0.089	0.062
<b>MUJERES</b>					
Edad (años)	43.8±13	35±11	33±11	0.066	-
Peso (kg)	58.6±6	57±6	58±6	0.060	-
CC(cm)	83±6	78±6	80±5	0.005	-
Índice Cintura-Cadera	.85±.03	.81±.03	.83±.05	<0.001	0.168
Índice Cintura-Altura	.50±.03	.48±.04	.48±.03	0.020	0.181
<i>Valor de p con ANOVA, CC: circunferencia de cintura,</i>					

Al analizar el comportamiento de la percepción al sabor salado en la población con sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ), se encontraron varias diferencias importantes, tanto en los hombres como en las mujeres, aunque no todas se dan entre las categorías opuestas de percepción (NC vs SC) (Tabla 4.86).

Tabla 4.86 Relación entre estatus de catador para el sabor salado y variables clínicas en hombres y mujeres con sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ) de la muestra de OBENUTIC.					
VARIABLE	ESTATUS CATADOR SALADO			p	ptend
	No catador M±DE	Catador moderado M±DE	Super Catador M±DE		
<b>HOMBRES</b>					
Edad (años)	42±13	40±19	46±9	0.072	0.110
CC(cm)	98±8	100±10	107±11	0.016	0.007
Índice Cintura-Cadera	.93±.05	.93±.05	.98±.06	0.003	0.003
Índice Cintura-Altura	.55±.05	.57±.05	.61±.05	0.013	0.005
Tensión arterial diastólica	74±13	79±10	84±10	0.025	0.007
Glucosa (mg/dl)	101±25	92±7	111±43	0.053	0.137
Colesterol HDL (mg/dl)	58±15	49±10	51±9	0.062	0.135
<b>MUJERES</b>					
CC(cm)	99±10	94±10	101±8	0.003	0.028
Índice Cintura-Altura	.59±.06	.59±.06	.63±.05	0.013	0.014
Índice Cintura-cadera	0.88±.06	0.85±.07	0.88±.07	0.008	0.125
Acido úrico (mg/dl)	5.9±1.6	4.7±1.4	4.8±.86	0.017	0.104
Colesterol HDL (mg/dl)	50±8	64±15	58±10	0.004	-
<i>Valor de p con ANOVA, CC: circunferencia de cintura,</i>					

#### 4.1.4.9.5 Percepción del sabor salado y Síndrome Metabólico y sus componentes individuales

##### 4.1.4.9.5.1 Sabor Salado y Obesidad

Se encontró una mayor proporción de individuos no catadores con sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ), en comparación con los catadores, aunque esta diferencia no alcanzó a ser significativa (64% vs 48%,  $OR=1.9$  IC: .936-3.9,  $p=0.071$ ). Con el criterio de obesidad de la IDF, también se observa una tendencia a que las mujeres no catadoras tengan obesidad central en comparación con las catadoras (88% vs 68%,  $p=0.083$ ).

#### 4.1.4.9.5.2 Sabor Salado y diabetes

Se encontró una mayor proporción de hombres no catadores con diabetes (ATP-III), en comparación con los catadores (26.3% vs 7.6%, OR=4.3 IC 1.24-15, p=0.022) (Tabla 4.87).

Tabla 4.87 Relación entre estatus de catador para el sabor salado y el riesgo de DIABETES TIPO 2 (ATP-III) en hombres de la población general OBENUTIC.					
Fenotipo		ESTATUS CATADOR SALADO			
		No catador n/%	Catador n/%	p	ptend
DIABETES ATP-III	NO	14/73.7	97/92.4	0.014	0.015
	SI	5/26.3	8/7.6		
<i>Valor de p con X2</i>					

No se encontró asociación entre la percepción al salado y diabetes (ADA/IDF), hipertensión (IDF/ATP-III), hipercolesterolemia, hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia para ninguno de los dos géneros.

#### 4.1.4.9.5.3 Sabor Salado y síndrome metabólico

En la población en su conjunto se encontró que el 67% de los SC tienen síndrome metabólico, comparados con el 32% de los catadores moderados (OR=2.42 IC 1.29-4.5, p=0.005). Al desglosarlo por género, vemos que el 76% de los hombres con síndrome metabólico (ATP-III) son SC, en comparación con los que no tienen SM (36.9%) (OR=5.4 IC 1.82-16, p=0.001) (Tabla 4.88).

Tabla 4.88 Relación entre estatus de catador para el sabor salado y el riesgo de síndrome metabólico (ATP-III) en hombres de la población general OBENUTIC.					
ESTATUS CATADOR SALADO		Síndrome metabólico			
		NO n/%	SI n/%	p	ptend
Catador moderado	NO	53/63	5/24	0.001	0.001
Súper Catador	SI	31/37	16/76		
<i>Valor de p con X2</i>					

#### 4.1.4.9.6 Percepción al sabor salado y el polimorfismo lle191Val del gen TAS1R2

No se encontró asociación entre la percepción del sabor salado y el polimorfismo lle191Val del gen TAS1R2, en población general, ni estratificada por género, ni por obesidad y/o sobrepeso.

Al realizar el análisis estratificando por síndrome metabólico, se encontró que los individuos supercatadores con síndrome metabólico, el 42.4% son homocigotos para el alelo T, en comparación con el 9% de homocigotos C (ptend=0.018). Al analizarlo con regresión logística se calculó un riesgo de OR=4.7 IC .928-24, p=0.061) para aquellos individuos portadores del genotipo TT asociado con el estatus de supercatador para el sabor salado (Tabla 4.89).

**Tabla 4.89 Relación entre estatus de catador para el sabor salado y el polimorfismo lle191Val del gen TAS1R2, en individuos con síndrome metabólico de la muestra OBENUTIC.**

Estatus catador salado	rs35874116 gen TAS1R2			p	ptend
	TT n/%	CT n/%	CC n/%		
No catador	1/14.3	4/57	2/28.6	0.114	0.018
Catador moderado	2/13.3	8/53.3	5/33.3		
Supercatador	14/42.4	16/48.5	3/9.1		
<i>Valor de p con <math>\chi^2</math></i>					

#### 4.1.4.9.7 Percepción al sabor salado y polimorfismo A49P del gen TAS2R38

No se encontró asociación entre la percepción del sabor ácido y el polimorfismo A49P del gen TAS2R38, en población general, ni estratificada por género, sobrepeso o síndrome metabólico.

Al realizar el análisis estratificando por obesidad (IMC $\geq$ 30), se encontró una mayor proporción de individuos obesos supercatadores, portadores de al menos un alelo G (90.7%), en comparación con el 9.3% de homocigotos C (p=0.016, ptend=0.006). Al analizarlo con regresión logística, se encontró un riesgo de OR=5.2, (IC: 1.36-19, p=0.016) para aquellos individuos portadores del Ala con obesidad, asociado con el estatus de supercatador para el sabor salado.

## 4.1.5 Estudio de la submuestra de pacientes con alto riesgo cardiovascular (PREDIMED)

### 4.1.5.1 Generalidades

Se incluyeron un total de 566 pacientes de la submuestra de la cohorte PREDIMED, reclutados en el nodo de Valencia. El 33% (n=187) fueron hombres y el 67% (n=379) mujeres. La edad promedio fue de  $71\pm 6$  años. Las características de esta población están publicadas (Martínez-González MA et al, 2010).

En esta submuestra lo que nos interesaba conocer si la adherencia a la dieta mediterránea se asociada con la percepción de sabores y las preferencias alimentarias.

### 4.1.5.2 Adherencia a la dieta mediterránea

Encontramos que la adherencia a la DM en la población general fue de  $9.33\pm 1.2$  puntos, y que fue estadísticamente diferente entre hombres y mujeres; en los primeros, el promedio de apego fue de  $9\pm 1.6$  puntos, mientras que en las mujeres fue de  $9.5\pm 1.0$  puntos ( $p<0.001$ ) (Figura 4.71).

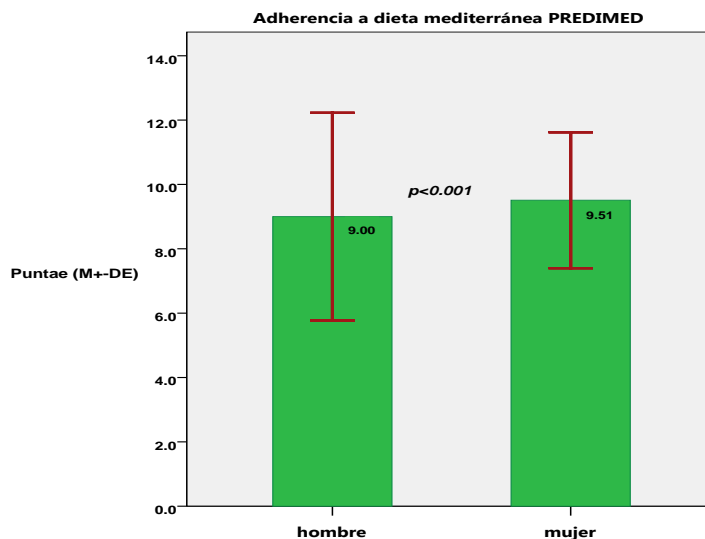


Figura 4.71 Puntaje promedio de adherencia a dieta mediterránea por género. Valor de  $p$  con anova



Si clasificamos la adherencia a la dieta mediterránea en 2 categorías, de acuerdo a la media de adherencia por género, observamos que el 67.2% de los hombres tuvieron una adherencia baja (<9 puntos), en comparación con el 32.8% que tuvieron una adherencia alta ( $\geq 9$  puntos) (OR=1.87, IC: 1.29-2.7,  $p < 0.001$ ). En las mujeres no se observan diferencias significativas (Figura 4.72).

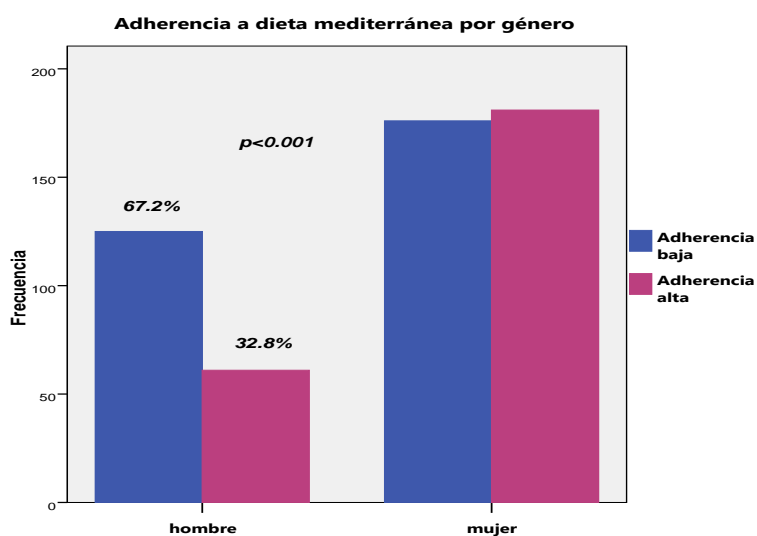


Figura 4.72 Diferencia entre hombres y mujeres en la adherencia a dieta mediterránea

#### 4.1.5.3 ESTUDIO DE LA PERCEPCIÓN Y LAS PREFERENCIAS DE SABORES Y DE ALIMENTOS EN LA MUESTRA PREDIMED

##### 4.1.5.3.1 Estudio de las preferencias de los sabores

En la Tabla 4.90 se muestran las diferencias en las preferencias de los 5 sabores estudiados por género. Como vemos, existen diferencias significativas en la preferencia de los sabores amargo (a los hombres les gusta más) ( $p=0.004$ ), dulce (a las mujeres les agrada más)  $p < 0.001$ ; en cuanto al picante vemos que los hombres lo prefieren ( $p=0.001$ ), finalmente, vemos que el sabor ácido gusta ligeramente más a los hombres que a las mujeres ( $p=0.043$ ) (Figuras 4.73, 4.74 y 4.75). Para el sabor salado las diferencias no alcanzan a ser significativas.

**Tabla 4.90 Prevalencia de las preferencias de los sabores por género de la población de PREDIMED.**

SABOR	GÉNERO	DESAGRADO	AGRADO (%)		SABOR FAVORITO	p
			POCO	MODERADO		
AMARGO	H	31.2	39.5	17.2	12.1	0.004
	M	31.6	52.2	11.1	5.1	
DULCE	H	7.0	18.5	27.4	47	<0.001
	M	1.3	11.1	24.6	63	
PICANTE	H	25.5	38.9	24.2	11.5	0.001
	M	29.3	51.9	13.8	5.1	
SALADO	H	3.2	33	31.2	32.5	0.059
	M	8.1	27.3	25.6	39.1	
ACIDO/AGRIO	H	18.5	42.7	29.3	9.6	0.043
	M	19.5	53.2	18.2	9.1	

*Valor p para diferencias de proporciones con X2.H: hombres, M: mujeres.*

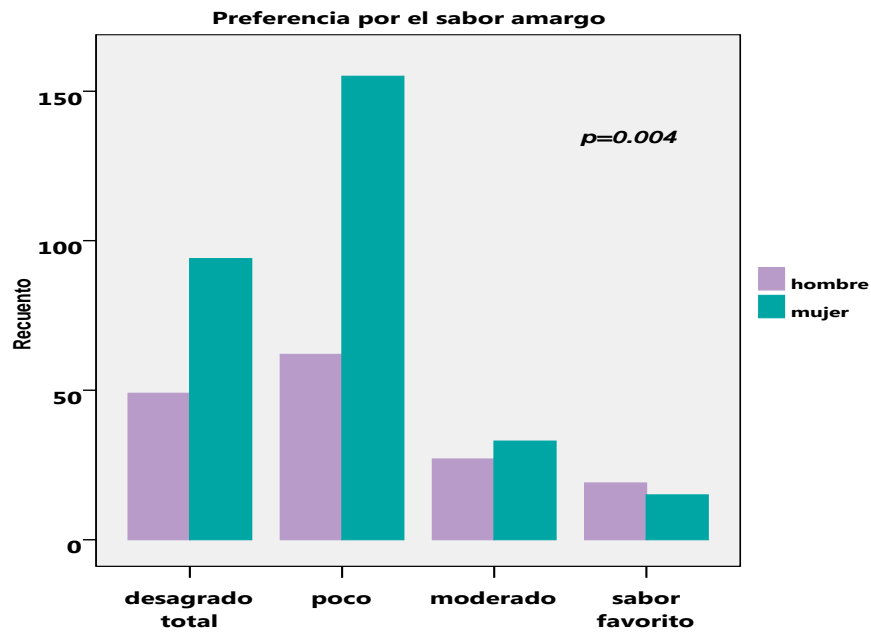


Figura 4.73 Preferencias al sabor amargo entre hombres y mujeres. Valor de p obtenido por X2.

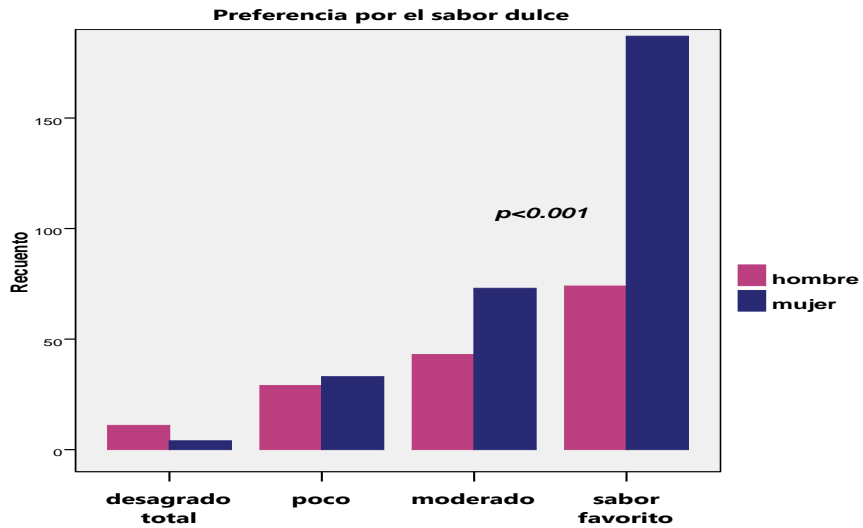


Figura 4.74 Preferencias al sabor dulce entre hombres y mujeres. Valor de  $p$  obtenido por  $X^2$ .

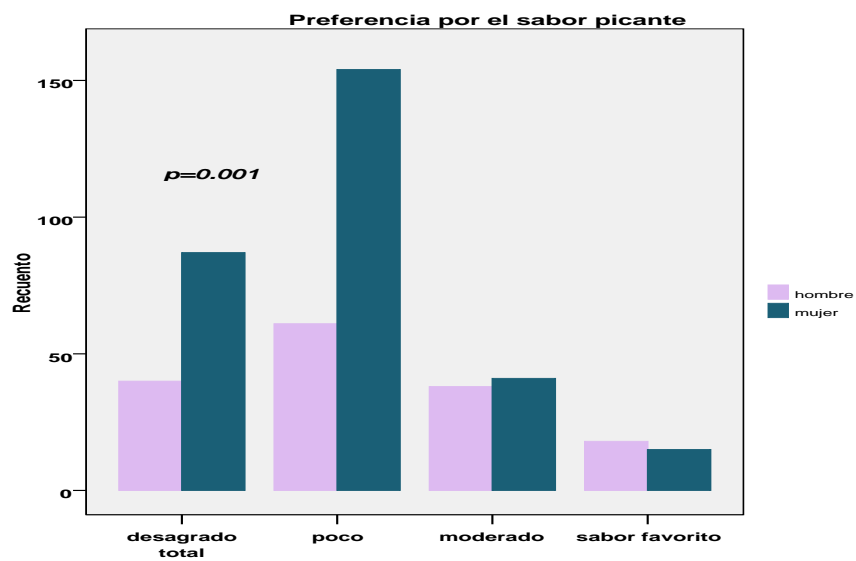


Figura 4.75 Preferencias al sabor picante entre hombres y mujeres. Valor de  $p$  obtenido por  $X^2$ .

#### 4.1.5.3.1.1 Preferencias de sabores y adherencia a la dieta mediterránea

Las mujeres con mayor preferencia por el sabor amargo, tienen una tendencia a adherirse más a un patrón de dieta mediterránea, comparadas con aquellas que gustan menos del sabor amargo ( $9.9 \pm 1.2$  vs  $9.42 \pm .96$ ,  $p=0.077$ ).

No se encontró relación entre las preferencias de los sabores dulce, picante, ácido y salado y la adherencia a la dieta mediterránea en esta submuestra de pacientes PREDIMED.

#### 4.1.5.3.2 Estudio de las preferencias de alimentos

En la Tabla 4.91 se muestran los resultados en las preferencias alimentarias en función del género, para los alimentos que mostraron diferencias significativas. Se observó que los hombres tienen como sabor preferido las carnes rojas, quesos curados, lechugas, picante, cerveza, vino tinto, embutidos curados, limón/pomelo y zumo de naranja/pomelo, en comparación con las mujeres.

Por otro lado, encontramos que las mujeres tienen diferencias significativas en las preferencias en comparación con los hombres, en cuanto se trata del sabor favorito, de tal forma que éstas tienen mayor preferencia por quesos frescos, el pan blanco/integral, cereales para el desayuno, yogurt desnatados, pescados blancos y azules, las judías verdes/guisantes, las crucíferas, las alcachofas/espinacas, naranja, salazones, café y las especias.

ALIMENTO	GÉNERO	DESAGRADO TOTAL	AGRADO (%)		SABOR FAVORITO	p
			POCO	MODERADO		
Carnes rojas	H	3.9	8.4	20.6	67	<0.001
	M	7.5	23	30.4	39	
Quesos curados	H	6.5	23.2	22.6	47.7	0.008
	M	18	22	18	42	
Queso fresco	H	13	17.4	30.3	39	0.001
	M	4.4	11.3	30	54.3	
Pan blanco/integr	H	3.9	8.4	37.4	50.3	0.029
	M	6.1	9.2	24.2	60.4	
Cereales desayuno	H	18.7	35.5	27.7	18.1	0.019
	M	20.5	29	20	30	
Yogurt desnatado	H	18.1	27	33	22	<0.001
	M	8.2	20.4	33.7	37.8	

<i>Continuación de la tabla 4.91</i>		AGRADO (%)				
ALIMENTO	GÉNERO	DESAGRADO TOTAL	POCO	MODERADO	SABOR FAVORITO	p
Aceite de oliva	H	0.6	3.2	28	68	0.002
	M	6.1	4.1	16.6	73.4	
Pescado blanco	H	1.9	16.8	30.3	51	0.010
	M	4.8	8.2	26.2	61	
Pescado azul	H	2.6	13.5	33	51	0.018
	M	5.1	5.8	30.3	58.8	
Embutidos curados	H	4.5	12.9	15.5	67	0.002
	M	8.5	16	26.9	48.6	
Vino tinto	H	11	15.5	42	31.5	<0.001
	M	23.5	23.5	21.8	31.3	
Cerveza	H	9.7	25.8	30.3	34.2	<0.001
	M	32.1	24.9	17.7	25.3	
Azúcar	H	19.4	25.2	25.2	30.3	0.013
	M	13.6	16	35.7	34.7	
Salazones	H	20.6	27.7	36.1	15.5	0.002
	M	27.9	30.3	20.1	21.8	
Café	H	6.5	20.6	41.3	31.6	0.027
	M	15	17	33	35	
Arúgula	H	14.2	38.7	22.6	24.5	0.026
	M	24.8	29.6	25.5	20	
Naranja	H	3.2	7.7	27.7	61.3	0.032
	M	3.4	4.8	17.7	74	
Zum Naranja/pomelo	H	5.2	12.9	21.3	60.6	0.002
	M	9.5	16.3	32	42.2	
Judías/guisantes	H	3.9	21.3	34.2	40.6	0.011
	M	4.1	10.2	34.5	51.2	
Col/brócoli	H	11	25.8	40	23	0.001
	M	16	16.3	3.3	37.4	
Alcachofa/acelgas	H	8.4	17.4	36	38	0.003
	M	9.5	11.2	24.1	55	
Lechugas	H	11	24	32	33	0.019
	M	19.5	15.7	37.5	27.3	
Picantes	H	27.7	34.2	21.3	16.	0.001
	M	43.3	34.8	10.9	10.9	
Mayonesa	H	12.3	26.5	39.4	21.9	<0.001
	M	17.1	39.6	21.5	21.8	
Ajoaceite	H	13.5	27	17	36	0.039
	M	24.6	22.5	21.3	35.2	
Margarina	H	31.6	31.6	34.8	1.9	0.002
	M	32.4	34	23	10	

*Valor p para diferencia de proporciones con X2*

#### 4.1.5.3.3 Estudio de la percepción de los sabores

Dado que el género determina parte de la percepción de sabores, se realizó el análisis del comportamiento de la percepción en función de esta variable. Se compararon las medias de todas las concentraciones probadas de los sabores amargos (PTC y PROP), dulce, umami, ácido y salado, en hombres y mujeres.

A continuación se muestran las tablas para cada sabor, de acuerdo a las distintas concentraciones probadas, de menor a mayor concentración (D5, D4, D3, D2 y D1, respectivamente). Este análisis se realizó primero en forma continua, y posteriormente de forma categórica (como se describió en el apartado de Metodología).

En relación a la media de la percepción del sabor amargo con PTC, se encontró que las mujeres perciben con mayor intensidad la concentración más alta de PTC ( $2.99 \pm 1.66$  vs  $2.5 \pm 1.66$ ,  $p=0.001$ ) (Tabla 4.92).

**Tabla 4.92 Promedio de percepción del sabor amargo/PTC entre hombres y mujeres de la población PREDIMED**

AMARGO PTC	Hombres		Mujeres		p
	Media	DE	Media	DE	
Control/agua	0.25	0.56	0.26	0.60	0.850
PTC D5/0,056 mM	0.37	0.56	0.64	0.94	0.174
PTC D4/0,180 mM	0.61	0.70	0.53	0.77	0.205
PTC D2/1,8 mM	1.27	1.18	1.38	1.31	0.344
PTC D3/0,56 mM	1.65	1.27	1.72	1.51	0.583
PTC D1/5,6 mM	2.50	1.66	2.99	1.66	0.001
<b>Valor de p con ANOVA</b>					

En relación al sabor amargo con PROP, no se encontraron diferencias entre hombres y mujeres (Tabla 4.93).

**Tabla 4.93 Promedio de percepción del sabor amargo/PROP entre hombres y mujeres de la población PREDIMED**

AMARGO/PROP	Hombres		Mujeres		p
	Media	DE	Media	DE	
Control/agua	0.55	0.87	0.58	0.95	0.743
PROP D5 0,055 mM	0.41	0.57	0.66	1.14	0.283
PROP D4 0,174 mM	0.63	0.85	0.60	0.88	0.706
PROP D2 1,74 mM	1.21	1.13	1.25	1.19	0.707
PROP D3 0,55 mM	1.46	1.19	1.37	1.34	0.461
PROP D1 5,5 mM	2.62	1.60	2.78	1.54	0.257
<b>Valor de p con ANOVA</b>					

En relación al dulce se observa que los hombres perciben como más intenso el control/agua ( $p=0.005$ ) y ligeramente más intensas las concentraciones D2 y D1, aunque estas diferencias no alcanzan a ser significativas ( $p=0.179$  y  $p=0.107$ , respectivamente) (Tabla 4.94).

**Tabla 4.94 Promedio de percepción del sabor dulce entre hombres y mujeres de la población PREDIMED**

DULCE	Hombres		Mujeres		p
	Media	DE	Media	DE	
Control/agua	0.26	0.68	0.13	0.42	0.005
sacarosa D5 100 mM	0.90	0.76	0.96	0.85	0.377
sacarosa D4 150 mM	1.42	0.93	1.39	0.94	0.775
sacarosa D3 200 mM	1.79	1.00	1.67	1.01	0.209
sacarosa D2 300 mM	2.24	1.10	2.10	1.20	0.179
sacarosa D1 400 mM	2.75	1.41	2.55	1.40	0.107
<b>Valor de p con ANOVA</b>					

En relación al sabor umami, se observa que los hombres perciben ligeramente más intensa la concentración D2, aunque esta diferencia no alcanza a ser significativa ( $p=0.059$ ) (Tabla 4.95).

Tabla 4.95 Promedio de percepción del sabor umami entre hombres y mujeres de la población PREDIMED

UMAMI	Hombres		Mujeres		p
	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	
Control/agua	0.27	0.72	0.24	0.56	0.522
umami D5 25 mM	1.00	0.96	1.03	1.02	0.700
umami D4 50 mM	1.43	1.07	1.57	1.22	0.185
umami D3 75 mM A	1.95	1.18	1.78	1.32	0.154
umami D2 100 mM	2.14	1.40	1.89	1.49	0.059
umami D1 200 mM	2.47	1.55	2.37	1.60	0.508
<b>Valor de p con ANOVA</b>					

En relación al sabor ácido, se observa que los hombres perciben ligeramente más intensas el control/agua y la concentración D4, aunque estas diferencias no alcanzan a ser significativas ( $p=0.088$  y  $p=0.058$ , respectivamente) (Tabla 4.96).

Tabla 4.96 Promedio de percepción del sabor ácido entre hombres y mujeres de la población PREDIMED

ACIDO	Hombres		Mujeres		p
	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	
Control/agua	0.36	0.69	0.26	0.56	0.088
Cítrico D5/1mM	0.55	0.66	0.46	0.70	0.167
Cítrico D4/5mM	1.12	0.93	0.94	0.99	0.058
Cítrico D3/10mM	1.79	1.19	1.90	1.22	0.346
Cítrico D2/17mM	2.50	1.41	2.62	1.43	0.386
Cítrico D1/34mM	3.30	1.47	3.49	1.36	0.145
<b>Valor de p con ANOVA</b>					

En relación al sabor salado, no se encontraron diferencias significativas en la percepción entre hombres y mujeres (Tabla 4.97).



**Tabla 4.97 Promedio de percepción del sabor salado entre hombres y mujeres de la población PREDIMED**

SALADO	hombres		mujeres		p
	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	
Control/Agua	0.25	0.65	0.21	0.53	0.405
Cloruro sodio D5/25mM	0.72	0.75	0.69	0.68	0.644
Cloruro sodio D4/50mM	1.26	1.00	1.24	1.00	0.879
Cloruro sodio D3/75mM	1.96	1.13	2.07	1.13	0.279
Cloruro sodio D2/100mM	2.72	1.34	2.67	1.30	0.711
Cloruro sodio D1/200mM	3.36	1.36	3.53	1.33	0.198
<b>Valor de p con ANOVA</b>					

#### 4.1.5.3.3.1 Análisis categórico de la percepción de sabores

De acuerdo a la literatura revisada, se clasificaron a los individuos de acuerdo a la variable de percepción que contenía la mayor concentración (D1), para cada uno de los sabores. Se asignaron a 3 categorías según el grado de percepción:

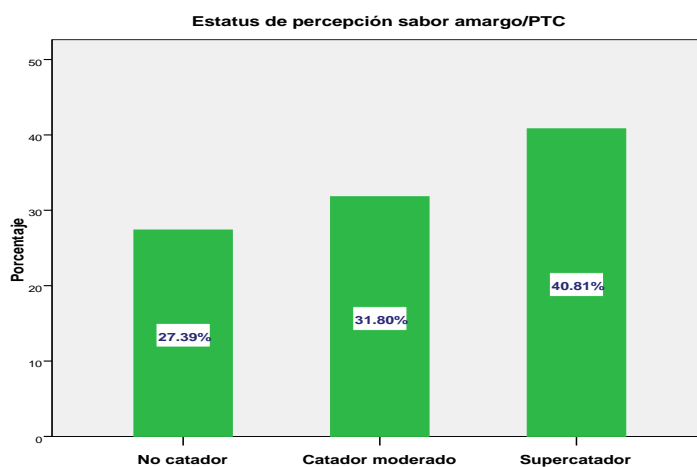
- ⊕ No catadores/NC: los que percibían nada/poco
- ⊕ Catadores moderados/CM: los que percibían moderado/fuerte
- ⊕ Supercatadores/SC: los que percibían muy fuerte/super.

En la Tabla 4.98 se muestran los porcentajes del estatus de percepción para todos los sabores en la población total PREDIMED.

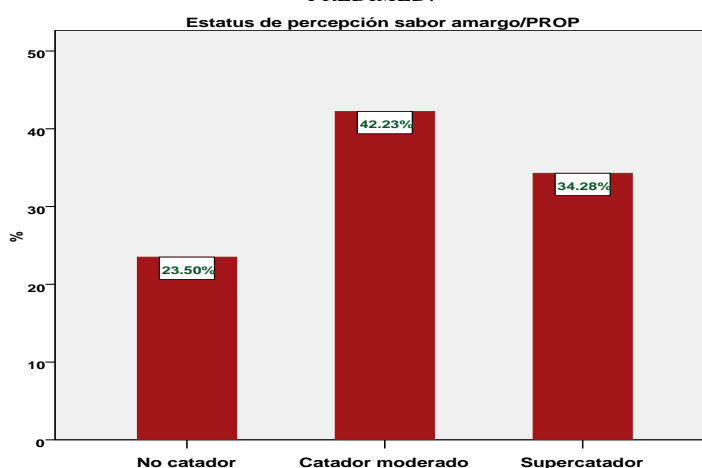
Se observa que para el sabor amargo, la prevalencia de no catadores y catadores moderados para PROP coincide con lo descrito en la literatura (alrededor de 25% y 50%), mientras que hay más supercatadores de lo reportado (34.3%) (Figuras 4.76). En cuanto al PTC vemos una mayor proporción de supercatadores (40.8%) y una baja proporción de catadores moderados (31.8%), comparado con la literatura (Figuras 4.77). No hubo diferencias en la percepción del dulce y umami (Figuras 4.78 y 4.79). En relación a los sabores ácido y salado, se nota una alta prevalencia de supercatadores y baja prevalencia de no catadores (Figuras 4.80 y 4.81).

**Tabla 4.98 Clasificación del estatus de percepción de sabores en la población general de la submuestra PREDIMED.**

Sabor	No Catadores (%)	Catador Moderado (%)	Súper Catadores (%)
PROP	23.5	42.2	34.3
PTC	27.4	31.8	40.8
DULCE	22.8	47.5	29.7
UMAMI	32.9	39.6	27.2
ACIDO	7.4	32	45.4
SALADO	7.2	30.9	46.6



*Figura 4.76 Percepción del sabor amargo/PTC en población general PREDIMED.*



*Figura 4.77 Percepción del sabor amargo/PROP en población general PREDIMED*

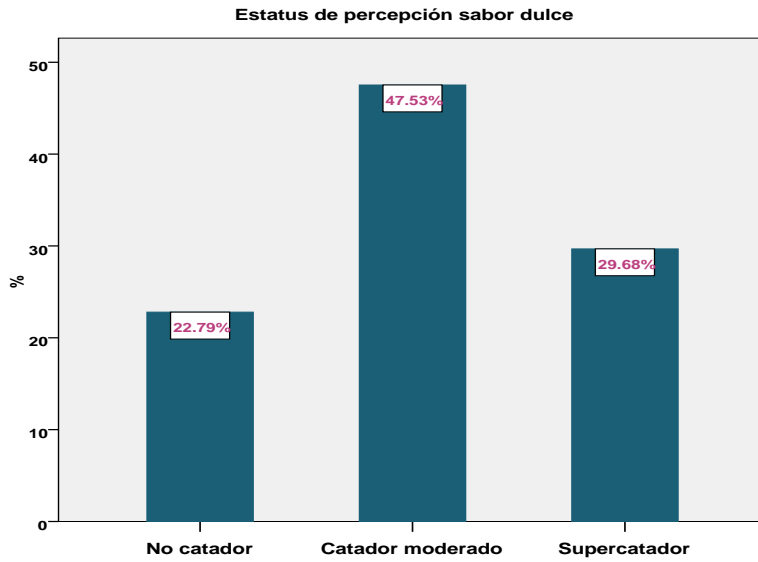


Figura 4.78 Percepción del sabor dulce en población general PREDIMED

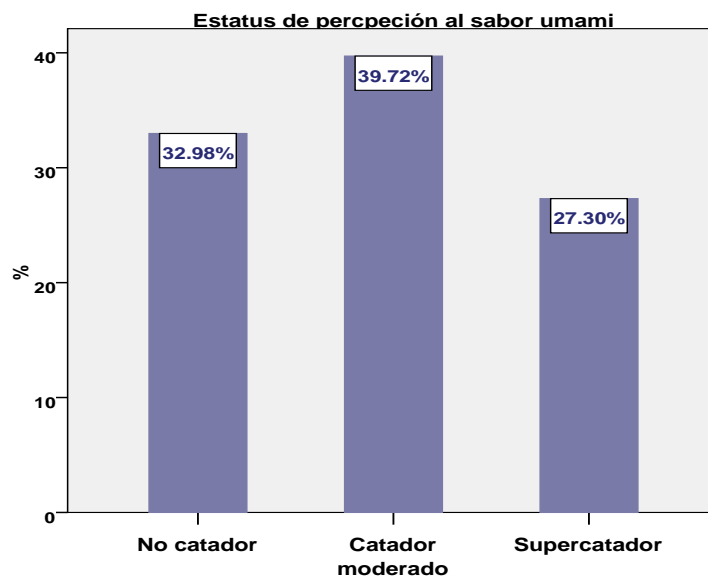


Figura 4.79 Percepción del sabor umami en población general PREDIMED

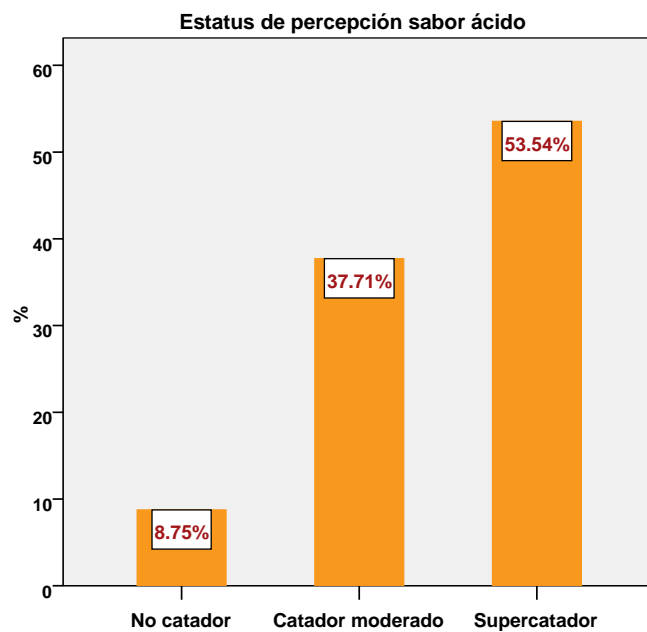


Figura 4.80 Percepción del sabor ácido en población general PREDIMED

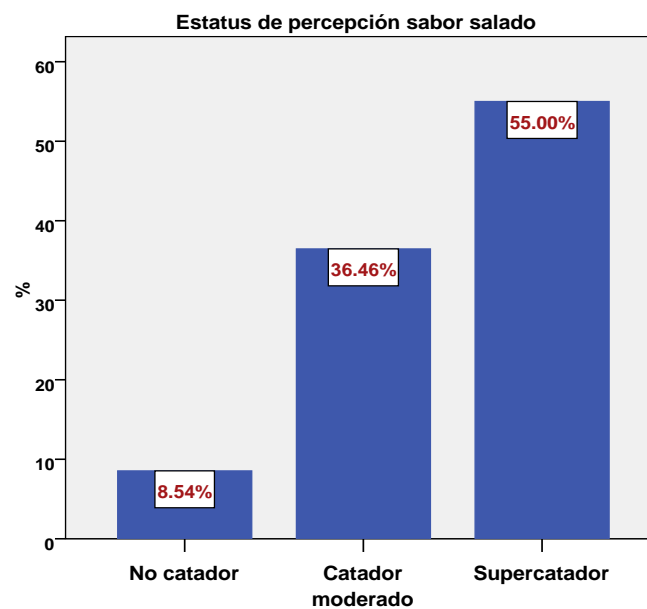


Figura 4.81 Percepción del sabor salado en población general PREDIMED

En la Tabla 4.99 se muestran los datos del estatus de percepción para cada sabor, en hombres y mujeres.

**Tabla 4.99 Clasificación del estatus de percepción de sabores por género en la submuestra PREDIMED**

Sabor	No Catadores (%)		Catador Moderado (%)		Súper Catadores (%)		p
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
PROP	24	23	44	41.4	32	35.4	0.040
PTC	33	24	32.6	31.4	34	44	0.740
DULCE	21.4	23.5	45.5	48.5	33	28	0.443
UMAMI	28.3	35.3	45	37	26.7	27.6	0.152
ACIDO	10.7	7.8	41.5	35.8	47.8	56.4	0.183
SALADO	9.4	8.1	41.5	34	49	58	0.182

*♂ hombres, ♀ mujeres \*p valor <0,05 obtenido con prueba Anova*

#### 4.1.5.3.4 Percepción de sabores y adherencia a la dieta mediterránea

##### 4.1.5.3.4.1 Sabor amargo

Hubo una mayor proporción de hombres no catadores para PTC (72.6% vs 27.4%) y catadores moderados (71.7% vs 28.3) con baja adherencia a la dieta mediterránea (DM) en comparación con los supercatadores ( $p=0.141$ ,  $ptend=0.077$ ). En las mujeres no se observaron diferencias.

Se observa el mismo fenómeno para el PROP, el 66.7% de los hombres no catadores tuvieron baja adherencia en comparación con el 33.3% con adherencia alta. Mientras que el 74.1% de los hombres catadores moderados tuvieron baja adherencia, comparados con el 25.9% con adherencia alta ( $p=0.144$ ). En las mujeres no se observaron diferencias.

##### 4.1.5.3.4.2 Sabor dulce

En cuanto al sabor dulce, se observa que en los hombres, los que perciben más el dulce tienen menor adherencia a la dieta mediterránea (Tabla 4.100). En las mujeres no se observan diferencias.

**Tabla 4.100 Adherencia a la dieta mediterránea de acuerdo al estatus de percepción del sabor dulce en hombres de la submuestra PREDIMED**

Género	Adherencia a dieta mediterránea	No Catadores (%)	Catador Moderado (%)	Súper Catadores (%)	p
Hombres	Baja	55	76.5	62.3	0.035
	Alta	45	23.5	37.7	

*\*p valor <0,05 obtenido con prueba Anova*

#### 4.1.5.3.4.3 Sabor umami

Observamos que hay una mayor proporción de hombres no catadores y catadores moderados con una adherencia baja a la DM. En los hombres supercatadores y las mujeres, no se observaron diferencias en la adherencia (Tabla 4.101).

**Tabla 4.101 Adherencia a la dieta mediterránea de acuerdo al estatus de percepción del sabor umami en hombres de la submuestra PREDIMED**

Género	Adherencia a dieta mediterránea	No Catadores (%)	Catador Moderado (%)	Súper Catadores (%)	p
Hombres	Baja	69.2	72.6	56	0.131
	Alta	27.4	27.4	44	

*\*p valor <0,05 obtenido con prueba Anova*

#### 4.1.5.3.4.4 Sabor ácido

No se encontraron diferencias de acuerdo al estatus de catador al sabor ácido entre aquellos con baja adherencia. Observamos que hay una mayor proporción de hombres SC al sabor ácido (36.8%), comparados con el 17.6% de NC entre aquellos con una adherencia alta a la dieta mediterránea (Tabla 4.102).

**Tabla 4.102 Adherencia a la dieta mediterránea de acuerdo al estatus de percepción del sabor ácido en hombres de la submuestra PREDIMED**

Género	Adherencia a dieta mediterránea	No Catadores (%)	Catador Moderado (%)	Súper Catadores (%)	p
Hombres	Baja	82.4	73.8	63.2	0.187
	Alta	17.6	26.2	36.8	

*\*p valor <0,05 obtenido con prueba Anova*

#### 4.1.5.3.4.5 Sabor salado

Observamos que hay una mayor proporción de hombres con una adherencia baja a la dieta mediterránea, independientemente del estatus de percepción al sabor salado. Aunque llama la atención que en los hombres NC el 93.3% tiene una baja adherencia a la DM.

En las mujeres por el contrario, observamos que el 76.9% de las no catadoras tuvieron una adherencia alta a la DM, en comparación con el 23.1% con adherencia baja (Tabla 4.103).

Tabla 4.103 Adherencia a la dieta mediterránea de acuerdo al estatus de percepción del sabor salado en hombres de la submuestra PREDIMED						
Género	Adherencia a dieta mediterránea	No Catadores (%)	Catador Moderado (%)	Súper Catadores (%)	p	ptend
Hombres	Baja	93.3	72.7	62.3	0.045	0.016
	Alta	6.7	27.3	37.7		
Mujeres	Baja	23.1	54.1	58.1	0.004	0.006
	Alta	76.9	45.9	41.9		
<i>*p valor &lt;0,05 obtenido con prueba Anova</i>						

## 4.1.6 Estudio PESCANOVA

### 4.1.6.1 Características generales

Se incluyeron en el estudio 20 pacientes caucásicos con síndrome metabólico. De los cuales, 8 fueron hombres y 12 mujeres. La edad promedio fue de  $53 \pm 7$  años, con un rango de entre 39 y 66 años. El 50% de los pacientes fueron fumadores, con un consumo promedio de cigarrillos de  $25 \pm 10$ /día, y un periodo promedio de consumo de  $25 \pm 12$  años. El puntaje promedio de apego a la dieta mediterránea fue de 9 puntos (apego moderado).

Todas las variables basales se comportaron de manera normal, con excepción del consumo de alcohol y la glucosa. En la Tabla 4.104 se muestran los resultados de las principales variables metabólicas y antropométricas.

Tabla 4.104 Parámetros clínicos y antropométricos basales de la población en estudio.				
Población total n=20	Media	DS	Mínimo	Máximo
Edad (años)	53.3	7.6	39	66
Peso (Kg)	89.3	16.8	58	128
Índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	33.1	5.0	25.1	42.6
Perímetro cintura (cm)	109.7	10.6	93	131
Perímetro cadera (cm)	113.4	11.3	93.5	142
Índice cintura-cadera	0.97	0.1	0.82	1.16
Tensión arterial sistólica (mmHg)	137	20	109	200
Tensión arterial diastólica (mmHg)	84	9	67	100
Frecuencia cardiaca (lat/min)	75.2	7.2	64	97
Glucosa (mg/dl)	121.5	48.6	86	308
Colesterol total (mg/dl)	210	36	149	278
cHDL (mg/dl)	52.3	7.9	39	67
cLDL (mg/dl)	125.1	28.7	67	176
Triglicéridos (mg/dl)	181.1	97.4	79	513
Creatinina (mg/dl)	0.75	0.1	0.61	1.01
Ácido úrico (mg/dl)	5.6	1.2	2.9	8.2
Urea (mg/dl)	38.1	10.3	25	64
Alanino-aminotransferasa (ALT)	24.5	5.6	16	35
Aspartato-aminotransferasa (AST)	32.5	13.9	15	70
Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT)	38.1	32.2	16	134
Insulina (mg/dl)	16.2	6.9	1.2	34.1
HOMA-IR	4.6	2.1	0.91	8.92

*cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad, cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad. HOMA-IR homeostatic model assessment*



#### 4.1.6.2 Características basales

Se observaron algunas diferencias entre los pacientes asignados a los grupos de tratamiento en el momento basal, aunque éstas no fueron significativas. Los resultados se muestran en la Tabla 4.105.

Variable	n (P/C)	PESCADO		CONTROL		p
		Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	12/8	51	7	56	6	>0.05
Peso (kg)	12/8	92.8	17	84.2	15	>0.05
Estatura (m)	12/8	1.65	0.9	1.62	0.9	>0.05
Circunferencia cintura (cm)	12/8	110	10	109	11	>0.05
Circunferencia de cadera (cm)	12/8	116	12	110	10	>0.05
Índice de Masa Corporal	12/8	34	5	32	5	>0.05
TAS (mm/Hg)	12/8	138	21	136	18	>0.05
TAD (mm/Hg)	12/8	86	9	81	8	>0.05
Frecuencia cardíaca (lat/min)	12/8	75	7	74	7	>0.05
Tiempo fumando (años)	5/5	19	5	27	12	>0.05
Consumo tabaco (cigarros/día)	5/5	21	10	32	9	>0.05
Apego dieta mediterránea	12/8	9.6	1.6	8.3	2.4	>0.05
Glucosa (mg/dl)	12/8	127	60	112	21	>0.05
Ácido úrico (mg/dl)	12/8	5.6	1.0	5.5	1.5	>0.05
Colesterol total (mg/dl)	12/8	195	119	160	48	>0.05
Triglicéridos (mg/dl)	12/8	202	114	148	55	>0.05
cHDL (mg/dl)	12/8	51	7	54	8	>0.05
cLDL (mg/dl)	12/8	129	30	118	25	>0.05
AST (mg/dl)	12/8	26	5	22	3	>0.05
ALT (mg/dl)	12/8	36	16	27	9	>0.05
GGT (mg/dl)	12/8	38	28	37	39	>0.05
Insulina (mg/dl)	11/8	15	6	17	7	>0.05
HOMA	11/8	4.4	2.0	4.8	2.1	>0.05

*cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad, cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad. HOMA-IR : homeostatic model assessment, AST :aspartato aminotransferasa, ALT: alanino-aminotransferasa, GGT: gamma-glutamyltranspeptidasa,*

Una vez incluidos los pacientes en el estudio, se realizó la asignación al grupo de estudio por medio de aleatorización: 12 pacientes fueron asignados al grupo de consumo de pescado (merluza) y 8 al grupo control.

#### 4.1.6.3 Consumo nutricional de la población

A continuación se muestran los datos relacionados al consumo de los principales macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y lípidos), expresados en gramos por día, así como en % de calorías en relación al total de la energía por día.

#### 4.1.6.4 GRUPO DE INTERVENCIÓN: CONSUMO DE PESCADO

En la Tabla 4.106 se muestran los resultados de los pacientes que fueron asignados al grupo de intervención (consumo de pescado), su evaluación durante la segunda visita, y posteriormente se observan los datos de cuando cambiaron al grupo control (SIN consumo de pescado).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas, aunque llama la atención que una vez que ingresaron al estudio, todos los pacientes disminuyeron su ingesta calórica total, a expensas de un menor consumo de hidratos de carbono, lípidos y alcohol, independientemente de la intervención a la que fueron asignados. Se observa también un aumento en el consumo de fibra, así como una disminución del consumo de colesterol, AGS y AGPI.

**Tabla 4.106 Consumo de los principales nutrientes en el grupo de intervención con consumo de pescado, durante las 3 visitas pacientes estudio Pescanova.**

NUTRIENTE	BASAL	PESCADO	CONTROL	p
	Visita 1 (n=12)	Visita 2 (n=11)	Visita 3 (n=11)	
Calorías/día	2514±884	2335±767	2166±497	>0.05
Proteínas (g/d)	105±30	94±24	96±25	>0.05
Proteínas (%/Kcal tot)	17.4±4	15.6±6	18.6±4	>0.05
Hidratos de carbono (g/d)	251±115	239±93	230±76	>0.05
Hidratos de carbono (%/Kcal tot)	41±7	39.7±14	42.78±7.7	>0.05
Lípidos (g/d)	107±40	100±43	85.7±21	>0.05
Lípidos (%/Kcal tot)	38,5±6	34±13	36±6	>0.05
AGS (g/d)	34±18	27±12	27±10	0.17
AGMI (g/d)	47±19	52±27	39±12	>0.05
AGPI (g/d)	15.3±5.7	12.6±5	11.2±2.2	>0.05
Colesterol (mg/d)	378±270	343±167	287±152	>0.05
Alcohol (gr/d)	11±12	10.6±12.2	7.9±16.35	0.09
Fibra (gr/d)	24±10	23±11	26±9	>0.05

*g/d= gramos por día, Kcal/tot= kilocalorías totales, mg/d= miligramos por día, gr/d= gramos por día Valor de p con anova*

#### 4.1.6.5 GRUPO DE CONTROL: SIN CONSUMO DE PESCADO

En la Tabla 4.107 se muestran los resultados de los pacientes que fueron asignados al grupo control, su evaluación durante la segunda visita, y posteriormente se observan los datos de cuando cambiaron al grupo de intervención con consumo de pescado.

En la segunda visita se observa una disminución en las calorías totales, a expensas de lípidos (38% vs 36%), asimismo un menor consumo de AGS (36±16gr a 29±18gr), colesterol (350±137mg vs 319±123mg) y fibra (26.8±13gr vs 22.4±9gr). En la tercera visita, cuando se evalúa el efecto del consumo de pescado en este grupo se observa que, disminuye aún más el consumo de AGS (29±18gr a 26±9gr) y el del alcohol (5.8±9gr a 3.2±6gr), y aumenta el de AGPI (15±6gr a 18±10gr), el colesterol (319±123mg a 389±302mg) y la fibra (22.4±9gr a 25.7±14).

NUTRIMENTO	BASAL	CONTROL	PESCADO	p
	Visita 1 (n=8)	Visita 2 (n=7)	Visita 3 (n=7)	
Calorías/día	2689±1098	2480±925	2503±786	>0.05
Proteínas (g/d)	110±48	112±41	102±46	>0.05
Proteínas (%/Kcal tot)	17±5	17±3	15±4	>0.05
Hidratos de carbono (g/d)	283±142	259±112	272±113	>0.05
Hidratos de carbono (%/Kcal tot)	43±19	45±7	47.7±10	>0.05
Lípidos (g/d)	114±44	100±45	101±27	>0.05
Lípidos (%/Kcal tot)	38±7	36±6	36±6.8	>0.05
AGS (g/d)	36±16	29±18	26±9	>0.05
AGMI (g/d)	52±20	47±18	49±20	>0.05
AGPI (g/d)	15±6	15±8	18±10	>0.05
Colesterol (mg/d)	350±137	319±123	389±302	>0.05
Alcohol (gr/d)	4.5±6	5.8±9	3.2±6	0.07
Fibra (gr/d)	26.8±13	22.4±9	25.7±14	>0.05

*g/d= gramos por día, Kcal/tot= kilocalorías totales, mg/d= miligramos por día, gr/d= gramos por día*

En la segunda visita, una paciente abandonó el estudio por razones personales, ya que no podía continuar con el consumo del pescado durante el periodo vacacional. Otra paciente no pudo asistir a la cita para extracción de sangre, por lo

que no se tienen parámetros bioquímicos ni antropométricos, aunque decidió continuar con el estudio; por lo que quedaron asignados como sigue: 8 pacientes en el grupo de consumo de merluza y 11 pacientes en el grupo control.

En la tercera y última visita, un paciente no pudo asistir a la toma de muestra sanguínea debido a problemas de salud, por lo que no contamos con datos de los parámetros bioquímicos.

#### **4.1.6.5.1 ANALISIS DEL PERFIL METABOLICO TRAS LA INTERVENCION**

Para evaluar el efecto de la intervención sobre los componentes individuales del síndrome metabólico en ambos grupos de estudio, se realizó un análisis no paramétrico de diferencia de K muestras relacionadas.

##### **4.1.6.5.1.1 GRUPO PESCADO A CONTROL**

En la Tabla 4.108 se muestran los datos de las principales variables metabólicas y clínicas del grupo asignado al consumo de pescado por 2 meses, y los cambios observados durante el cruce al grupo control durante la tercera visita.

Durante el periodo de ingesta de pescado, observamos en la segunda visita una disminución en la TAS ( $138\pm 21$  vs  $122\pm 44$ mmHg), en la TAD ( $87\pm 9$  a  $81\pm 10$ mmHg), en la FC ( $75\pm 7$  a  $73\pm 4$ L/min), los TG ( $195\pm 119$  a  $189\pm 104$ mg/dl) y en la GGT ( $38\pm 12$  a  $33\pm 17$ mg/dl).

Para la tercera visita, cuando se evaluó el cambio que tuvieron los pacientes al no consumir pescado por 2 meses, se observó que hubo un aumento en la TAS ( $122\pm 44$  vs  $138\pm 18$ ), en la TAD ( $81\pm 10$  vs  $84\pm 10$ ), en el colesterol total ( $213\pm 39$  vs  $233\pm 42$ ), los triglicéridos ( $189\pm 104$  vs  $210\pm 115$ ) y en el colesterol LDL ( $136\pm 30$  vs  $155\pm 37$ ), así como en las enzimas hepáticas (ver tabla), el resto de las variables no mostraron ningún cambio.

Tabla 4.108 Cambios en las principales variables clínicas y metabólicas en respuesta a la intervención a los dos meses en el estudio Pescanova. (GRUPO PESCADO A CONTROL)				
VARIABLE	BASAL Visita 1 (n=12)	PESCADO Visita 2 (n=11)	CONTROL Visita 3 (n=11)	
	Media± DE	Media± DE	Media± DE	p
Peso (kg)	93±17	94±17	93±17	>0.05
CC (cm)	110±10	110±10	110±10	>0.05
CCa (cm)	116±12	116±12	117±13	>0.05
IMC	34±5	34±5	34±5	>0.05
TAS (mm/Hg)	138±21	122±44	138±18	>0.05
TAD (mm/Hg)	87±9	81±10	84±10	>0.05
FC (lat/min)	75±7	73±4	70±11	>0.05
Apego DM	9.6±1.6	9±2	8.7±1.9	>0.05
Glucosa (mg/dl)	127±60	129±63	119±34	>0.05
AU (mg/dl)	5.6±1.0	6±1.2	6.0±1.2	>0.05
CT (mg/dl)	208±41	213±39	233±42	>0.05
TG (mg/dl)	195±119	189±104	210±115	>0.05
cHDL (mg/dl)	51±7	50±5	50±6	>0.05
cLDL (mg/dl)	123±34	136±30	155±37	>0.05
AST (mg/dl)	25±3	25±6	29±8	>0.05
ALT (mg/dl)	36±16	34±18	37±16	>0.05
GGT (mg/dl)	38±12	33±17	36±15	>0.05
Insulina (mg/dl)	15±6	17±10	17±9	>0.05
HOMA	4.4±2.0	4.8±2.8	5.0±3.3	>0.05

*CC:Circunferencia abdominal, CCa:Circunferencia de cadera, IMC:Índice de Masa Corporal  
TAS: tensión arterial sistólica, TAD:tensión arterial diastólica, FC: frecuencia cardiaca,  
DM:dieta mediterránea, AU: ácido úrico, CT:colesterol total, TG: Triglicéridos, cHDL:colesterol  
de lipoproteínas de alta densidad, cLDL:colesterol de lipoproteínas de baja densidad, HOMA-  
IR: homeostatic model assessment, AST:aspartato aminotransferasa, ALT:alanino-*

#### 4.1.6.5.1.2 GRUPO CONTROL A PESCADO

En la Tabla 4.109 se muestran los datos de las principales variables metabólicas y clínicas del grupo que inició el estudio SIN consumir pescado (CONTROL) durante 2 meses, así como los cambios observados en las mismas variables, cuando los mismos pacientes cambiaron al grupo de consumo de merluza, durante dos meses más.

Durante el periodo Control (cero ingesta de pescado), observamos en la segunda visita un aumento en el peso (84±15 a 86±15 kg), en la TAS (136±18 vs 141±23

mmHg), en el colesterol total (212±27 a 231±50 mg/dl), en los triglicéridos (160±48 a 180±98 mg/dl), en el colesterol LDL (128±18 vs 148±27 mg/dl), en la insulina (17±8 vs 21±9 mg/dl) y en el HOMA (4.8±2.1 vs 5.5±2.3).

Para la tercera visita, cuando se evaluó el cambio que tuvieron los pacientes al introducirse en su alimentación diaria, una ración de merluza de 100 gr por 2 meses, se observó que hubo una disminución en el peso corporal (86±15 a 84±15 kg), en la TAS (141±23 vs 138±14 mmHg), en la TAD (82±4 vs 80±9 mmHg), en la frecuencia cardiaca (74±15 vs 68±11 L/min), en el colesterol total (231±50 vs 207±41 mg/dl), en el colesterol LDL (148±27 vs 131±24 mg/dl), en la insulina (21±9 vs 17±6 mg/dl) y en el HOMA (5.5±2.3 vs 5.0±2.4).

Mientras que por otro lado, se observó un aumento en el apego a la dieta mediterránea (8.7±2.8 vs 9.6±1.2), la glucosa (105±6 vs 117±25), ácido úrico (4.9±1.4 vs 5.6±1.1) y los triglicéridos (180±98 vs 192±98).

**Tabla 4.109 Cambios en las principales variables clínicas y metabólicas en respuesta a la intervención a los dos meses, estudio Pescanova (GRUPO CONTROL A PESCADO).**

VARIABLE	BASAL	CONTROL	PESCADO	p
	Visita 1 (n=8)	Visita 2 (n=7)	Visita 3	
	Media± DE	Media± DE	Media± DE	
Peso (kg)	84±15	86±15	84±15	>0.05
Circunferencia Cintura (cm)	109±11	107±10	108±11	>0.05
Circunferencia Cadera (cm)	109±9	109±10	109±9	>0.05
Indice de Masa Corporal	32±5	32±5	32±5	>0.05
Tensión Sistólica (mm/Hg)	136±18	141±23	138±14	>0.05
Tensión Diastólica (mm/Hg)	81±8	82±4	80±9	>0.05
Frecuencia Cardiaca(lat/min)	74±7	74±10	68±11	>0.05
Apego DM	8.4±2.4	8.7±2.8	9.6±1.2	>0.05
Glucosa (mg/dl)	112±21	105±6	117±25	>0.05
Colesterol Total (mg/dl)	212±27	231±50	207±41	>0.05
Triglicéridos (mg/dl)	160±48	180±98	192±98	>0.05
Colesterol HDL (mg/dl)	54±8	56±10	50±10	>0.05
Colesterol LDL (mg/dl)	128±18	148±27	131±24	>0.05
AST (mg/dl)	22±3	20±5.6	22±10	>0.05
ALT (mg/dl)	27±9	23±8	25±9	>0.05
GGT (mg/dl)	37±47	37±36	33±28	>0.05
Insulina (mg/dl)	17±8	21±9	17±6	>0.05
HOMA	4.8±2.1	5.5±2.3	5.0±2.4	>0.05

*IMC: Índice de Masa Corporal, DM: dieta mediterránea, HOMA-IR : homeostatic model assessment, AST :aspartato aminotransferasa, ALT: alanino-aminotransferasa, GGT: gamma-alutamiltransnptidasa*

#### **4.1.6.6 Estudio de expresión génica**

Se realizó la extracción de ARN en las muestras de sangre periférica a los 20 pacientes durante las 3 visitas: visita basal, cuando consumían pescado y cuando estaban en el grupo control. Se realizó el estudio de expresión de los genes ADN polimerasa k (POLK) y proteína de interacción tipo MLX (MLXIPL), previamente asociados a cambios de expresión en función de la ingesta dietética de ciertos nutrientes en estudios de intervención, para evaluar la pérdida de peso o los cambios en el perfil bioquímico relacionado con fenotipos de interés.

Los resultados obtenidos en la expresión de los genes seleccionados para los diferentes grupos del estudio no fueron estadísticamente significativos; sin embargo, mencionaremos a continuación algunos de los resultados parciales.

##### **4.1.6.6.1 ADN polimerasa k (POLK)**

Se consideró como aceptable hasta una diferencia en los Cts de 0.5, (una diferencia superior fue considerada demasiado alta y por lo tanto no válida). De las muestras de la primera visita, un porcentaje muy alto fueron descartadas por superar la diferencia aceptable entre Cts, quedando muy pocas para el análisis estadístico. Es probable que los resultados sean debidos a problemas para conservar la estructura del RNA durante el procesamiento de las muestras, lo que provocó una baja calidad de las mismas, por lo que no se lograron apreciar las diferencias en la expresión del gen estudiado, entre las 3 visitas.

##### **4.1.6.6.2 Proteína de interacción tipo MLX (MLXIPL)**

La expresión del gen normalizador 18S fue similar a la que se obtuvo en el caso del análisis del gen POLK, sin embargo, el gen MLXIPL amplificó demasiado tarde, con lo que no pudimos obtener valores de Ct para calcular los resultados. Pensamos que, en este caso, el problema es que dicho gen se expresa poco en sangre (nuestra muestra de estudio), por lo que es probable que aumentando la cantidad de ADN de partida (2 $\mu$ L de ADN, ó 1 $\mu$ L de ADN de mayor concentración) obtengamos una mejor amplificación.





## 5.1 DISCUSIÓN DEL ESTUDIO EN POBLACIÓN ADULTA (OBENUTIC)

### 5.1.1 Prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes individuales

La población estudiada en esta muestra se caracteriza por ser una población adulta relativamente sana, abierta, de individuos con edades entre los 18 y 60 años, con una media de edad de  $39\pm 11$  años, sin diferencias entre género. Para los fines de este estudio, era importante calcular la prevalencia de SM en los diferentes grupos de edad, con el objeto de evaluar los factores de riesgo ambientales y el componente genético que pudieran contribuir al aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2, y a la posterior aparición de eventos coronarios o cerebrovasculares a edades más tempranas.

La obesidad es el principal factor etiológico que predispone a la RI y al SM (Kahn BB, et al 2000). Su etiología responde a una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales, la dieta, los niveles de actividad física, la edad y el género, los niveles de sobrenutrición y los hábitos de vida entre otros (Abhishek G et al. 2010; Grundy SM, 2008). La prevalencia de obesidad en esta muestra varió dependiendo del criterio utilizado para su diagnóstico. Usando el IMC (OMS), se observó que el 49.4% de la población tiene un IMC normal, el 28.6% tiene sobrepeso y el 21.2% tiene obesidad ( $IMC \geq 30$ ), lo que representa una prevalencia de obesidad por arriba de lo reportado en España para el año 2006 (15.5%) (Basterra-Gortari FJ et al, 2011), sin diferencias entre hombres y mujeres (19.4% vs 23.6%, respectivamente). Sin embargo, en cuanto a la prevalencia de sobrepeso, se observa que en los hombres es casi del doble que en mujeres (40.3% vs 21.6%, respectivamente  $p < 0.001$ ). Existe un patrón común en el cual la obesidad es más frecuente en las mujeres (17%) 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). Mientras que las mujeres tienden a tener una mayor prevalencia de IMC normal (<25) que los hombres (54.8% vs 40.3% respectivamente). Esto seguramente tiene que ver con el hecho de que en las mujeres es donde más se observan los comportamientos de restricción dietética con fines estéticos. Varios estudios realizados en población española han observado que la prevalencia de obesidad (IMC >30) aumenta linealmente con la edad, de tal manera que en el grupo de edad de 18 a 28 años la prevalencia fue de 7.8%, en el de 29-39 años fue de 14.7%, en el de 40-49 años de 26% y por último, en el grupo de 50-60 años, fue de cinco veces superior (39%) con respecto al grupo de menor edad. Así mismo, se observaron diferencias significativas en la prevalencia entre hombres y mujeres en el grupo de edad de 18-28 años, donde la prevalencia en las mujeres es de 10.4% y de 0% en los hombres, mientras que en los otros grupos de edad no se observan diferencias significativas. Llama la atención que mientras que el sobrepeso es casi del doble en los hombres, esta relación se invierte en la obesidad, siendo las mujeres las que más sufren esta enfermedad ya que son el grupo de la población donde más se ha incrementado el problema del sobrepeso y obesidad en las últimas décadas, como se puede 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 España, según los datos de la Encuesta Nacional de Salud, se ha constatado desde 1987 un aumento de la prevalencia de obesidad en ambos géneros. 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 de obesidad observada en nuestra población fue muy elevada y en concordancia con los últimos estudios realizados en población española, como el estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España) (Rubio MA et al, 2006) que ha puesto de manifiesto un incremento del 34.5% en la prevalencia de obesidad en 14 años, pasando de un 17.4% en 1992 a un 24% en 2006.

Las causas que conducen al desarrollo del SM son múltiples, complejas y aún no han sido bien clarificadas. Los expertos señalan a la obesidad central y a la RI como los principales factores etiológicos (Gupta A et al, 2010). Sin embargo, existe la influencia de otros agentes causales, destacando la edad, la inactividad física o el consumo de una dieta inadecuada y, por supuesto, el perfil genético (Eckel et al, 2005; Anderson PJ et al, 2001; Grundy SM et al, 2004; Ukkola O et al, 2001).

Los componentes de SM más prevalentes fueron obesidad central e hipertensión arterial, observándose diferencias significativas por género. En cuanto a la obesidad, no hay que olvidar que los puntos de corte para la circunferencia de

cintura son muy diferentes de acuerdo a los dos criterios diagnósticos utilizados (IDF/ATP-III), observamos que –independientemente del criterio utilizado– son las mujeres las que tienen la mayor prevalencia, siendo mayor la predicha por los criterios de IDF. Hoy en día está claro que los depósitos de grasa visceral intraabdominal son un órgano endocrino metabólicamente activo, capaz de sintetizar y liberar al torrente sanguíneo una gran variedad de hormonas y péptidos que participan de la homeostasis cardiovascular, de manera que tiene una estrecha relación con el riesgo metabólico y cardiovascular. En nuestro trabajo, la prevalencia de obesidad central en población general es mayor, considerando el criterio IDF (61%), y menor considerando el de ATP-III (40%) que la publicada por Hernanz P en población española, donde reportan una prevalencia de obesidad central (ATP-III) del 46.6%, (67% de mujeres frente a un 32% de varones) (Hernanz P et al, 2005). Así mismo se observó que por cualquiera de los dos criterios, la prevalencia aumenta significativa y linealmente con la edad, siendo mayor en todos los casos en el grupo de mujeres. En conclusión, la prevalencia de obesidad en la muestra estudiada es muy alta, tanto cuando se estima por IMC (21.2%) como por circunferencia de cintura (ATP-III=40%, IDF=60%). Ambos tipos de obesidad aumentan con la edad y son más frecuentes en las mujeres (Moreno B, 2007).

En cuanto a la hipertensión arterial en población general, encontramos que la prevalencia (por IDF) fue de 35.7%, mientras que usando los criterios de ATP-III, es de 40%. Siendo mayor en ambos casos en el grupo de varones. Lo cual coincide con lo publicado por Gabriel R (2008) en población española, donde muestra una prevalencia de 37.6%, aunque con un punto de corte para HTA de  $\geq 140/\geq 90$ . De la misma manera que con la obesidad, la prevalencia de hipertensión en nuestra muestra, aumenta significativa y linealmente con la edad, y es mayor en hombres que en mujeres, en todos los grupos de edad, tal y como lo reporta en la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana, Vioque J. y Quiles J. (2003). División Garrote JA y cols (2011) reportan una prevalencia en población general española de aproximadamente 35% en mayores de 18 años, y al igual que pasa con la obesidad, también reporta un aumento en los últimos años, alcanzando el 68% en mayores de 60 años. Nuestro estudio confirma una alta prevalencia de hipertensión en la población española, y esta prevalencia es aún mayor que la encontrada en el metaanálisis de Medrano MJ et al, (2007), que fue de 34%. Este aumento de la prevalencia de la hipertensión se acentúa en las personas mayores, al ser tan alta como 62.5% en las mujeres y el 76.9% en los hombres.

En relación a la disglucemia, se encontró una prevalencia de 7.5% (según los criterios ATP-III), aunque si partimos de los criterios de la IDF, se nota un aumento

significativo en la prevalencia (20%); no debemos olvidar que esta diferencia está dada por los puntos de corte para la glicemia en ayuno de ambas clasificaciones. Al analizar por grupos de edad observamos la misma tendencia que con obesidad e hipertensión, la prevalencia aumenta significativamente conforme aumenta la edad. Esta misma tendencia se encuentra con los criterios de ATP-III. La prevalencia de disglucemia es mayor en el grupo de hombres, lo que coincide con los datos publicados en estudios en distintas poblaciones europeas (DECODE Study Group, 2003). En relación a la presencia de diabetes tipo 2 (glucosa  $\geq 126$ mg/dl) en esta población, se observa una baja prevalencia, siendo mayor en el grupo de hombres. Aunque al analizar por grupos de edad, encontramos que para los hombres la prevalencia en el grupo de 40-49 años es de 8% y de 11.5% para el grupo de 50-60 años ( $p=0.049$ ,  $p_{tend}=0.009$ ); mientras que en las mujeres en los 3 primeros grupos de edad no hubo ningún caso, la prevalencia para el grupo de 50-60 años fue de 5.4%. Estos resultados contrastan con los datos publicados por otros estudios en población española que reportan una prevalencia de DT2 de 6.2% en población general de entre 30 y 65 años (Gabriel R, 2008). En nuestro estudio la prevalencia en la población general (18 a 60 años) fue menor (2.4%) (Medrano MJ, 2007; Goday A, 2002).

El aumento en el riesgo cardiovascular asociado al síndrome metabólico, se debe principalmente a la hiperlipidemia característica que lo acompaña (Gonzalez Santos P et al, 2001). La expresión clínica de esta "dislipidemia aterogénica" se caracteriza por hipertrigliceridemia y bajos niveles de cHDL. Una serie de estudios de base poblacional han demostrado, que la producción de partículas pequeñas y densas de LDL secundaria a hipertrigliceridemia, comienza en los niveles de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl (Ascaso J et al, 2007). El aumento en los niveles de triglicéridos en España, según datos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis de 2007 (Villar Álvarez F, 2003), podrían atribuirse en parte al deterioro de los hábitos de vida poblacional, en particular al consumo de alimentos de alta densidad calórica y a una disminución de la actividad física, tanto en el tiempo libre como en el laboral, lo cual, a su vez, se relaciona con una creciente prevalencia de obesidad y diabetes en la población (Meseguer C, 2011).

En cuanto a la hipertrigliceridemia en nuestra muestra, observamos una prevalencia general de 17%, lo cual coincide con lo publicado por el *estudio Icaria*, el de mayor magnitud realizado en población laboral europea, en el que se incluyeron 428.334 varones y 166.367 mujeres, de edad media 36 años (Valdivielso P et al, 2009), y es mayor que la encontrada en población laboral por el *estudio Ibermutuamur* de 8%, (10.8% y el 1.5%, de los varones y mujeres, respectivamente) presentaban unas concentraciones superiores a 200 mg/d de TG

(Sánchez-Chaparro et al, 2006), esta diferencia seguramente se debe al mayor punto de corte utilizado para su diagnóstico. Por otro lado, en el estudio *DRECE (Dieta y Riesgo Cardiovascular en España)*, en el que se realiza una descripción del perfil lipídico de la población española, un 39% de los hombres y un 19% de las mujeres de mediana edad presentaban una concentración de triglicéridos mayor de 150 mg/dL (Gutiérrez Fuentes JA et al, 2000). Así mismo, encontramos un aumento progresivo en la prevalencia conforme avanza la edad, de manera que en hombres de 18-28 años, la prevalencia es de 6.3%, de 29-39 años 15.8%, de 40-49 años 32% y de 50-60 de 30.8%, mientras que en las mujeres las cifras son menores en los primeros tres grupos de edad, y mayores a los hombres en el grupo de mayor edad: 4.2%, 3.8%, 9.6% y 39.3%, respectivamente. El aumento de los niveles de triglicéridos han sido considerados para representar un factor de riesgo cardiovascular independiente (Vegazo et al, 2006). La hipertrigliceridemia es un trastorno de alta prevalencia en la población adulta española, cuya frecuencia está aumentando y es mayor en los varones, así como en las personas de edad media.

En relación a las concentraciones bajas de CHDL podemos decir que es un factor independiente de riesgo cardiovascular, esta asociación entre cHDL bajo y ECV es independiente del cLDL (Sacks FM et al, 2000). La lipoproteína de baja densidad o HDL es conocida desde hace décadas como una partícula protectora frente a la enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica, y concentraciones bajas cHDL se asocian a un aumento del riesgo de desarrollar ECV, en especial enfermedad coronaria (Gordon T et al, 1977; Assmann G et al, 1996). En cuanto a la hipoalfalipoproteinemia en nuestra muestra, observamos una prevalencia general de 12.7%, siendo mayor en mujeres que en hombres, sin diferencias en relación a la edad. Estos resultados son inferiores a los datos publicados en población laboral por el estudio *Ibermutuamur* quien reporta una prevalencia de 26% (Sánchez-Chaparro et al, 2006) y mucho menores de lo encontrado en el estudio *RICHARD* en población diabética e hipertensa (Conthe P et al, 2009) de 39% en toda la muestra (29.6% en varones y 48.9% en mujeres), estas diferencias tan importantes podrían explicarse por el tipo de población estudiada, lo cual difiere mucho de nuestra muestra; sin embargo, hay pocos datos para comparar nuestros resultados.

La prevalencia de hipercolesterolemia (CT >200mg/dl), fue de 51% en población general, además se observa que a medida que avanza la edad, la prevalencia aumenta linealmente, desde 18.8% en el rango de menor edad, hasta 75.6% en la población mayor de 50 años, tanto en hombres como en mujeres, aunque es mayor la prevalencia en estas últimas, lo que coincide con otros estudios en

población española, donde se ha observado que conforme la población envejece, la concentración de colesterol total aumenta, sobre todo en las mujeres (Suárez C et al, 1998; Gabriel R et al, 2008). La comparación de nuestros resultados se hace difícil con otros estudios españoles, ya que estos han usado otro punto de corte para el diagnóstico de hipercolesterolemia ( $\geq 240$ - $250$ mg/dl) reportando una prevalencia general de 24.8% (Medrano MJ, 2007) y de 20% (Villar-Alvarez F, et al, 2007), aunque coinciden con los reportado por Gabriel R (2008) y Villar-Alvarez F (2007) usando el punto de corte de 200mg/dl (46.7% y entre 50-69%, respectivamente) y son menores de lo encontrado en el área del Mediterráneo en el mismo estudio (54%). Por último, en relación a la prevalencia de hiperuricemia (AU  $\geq 6$ mg/dl), se encontró que fue de 19% en la población general, siendo significativamente mayor en hombres que en mujeres; y al igual que en la hipercolesterolemia, se observa un aumento progresivo en la cifras de ácido úrico conforme avanza la edad, lo cual concuerda con los resultados publicados Ford E (2007) donde encontraron que la prevalencia de los componentes individuales del SM aumentaban con el incremento de los niveles de ácido úrico.

El síndrome metabólico incluye un conjunto de factores de riesgo que aumentan el riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (ECV) [Reaven, G., 2002] lo que conlleva a un aumento en el riesgo de mortalidad por todas las causas, pero en particular por ECV y ciertos tipos de cáncer. La prevalencia de síndrome metabólico está en aumento, afectando a casi una cuarta parte de la población adulta mundial, en correlación con la epidemia mundial de obesidad y la DT2. La prevalencia del SM, independientemente de la definición empleada, depende de la edad, el grupo étnico y el género (Ford ES et al, 2002). Se incrementa linealmente desde los 20 hasta los 50. Por desgracia, en España la prevalencia ha aumentado en la población de menor edad (niños, adolescentes y adultos jóvenes). La prevalencia en Europa se estima en un 23% en hombres (rango del 7% al 33% según la edad) y de un 12% en mujeres (rango del 5 al 22% según la edad) (EGIR, 2002). En España, el estudio VIVA ha descrito una mayor prevalencia global del SM (criterios OMS) en hombres de 22% y en mujeres de 17%. Según criterios de la OMS oscila entre 25% en hombres y 20% en mujeres (Balkan B, 2002), mientras que usando los criterios del EGIR las prevalencias son menores, 16.0% y 15.5% en hombres y mujeres respectivamente (Lorenzo C, 2001).

En nuestro estudio encontramos una prevalencia general de SM de 19.8% (criterios de ATP-III), 18.5% de hombres y de 17.3% en mujeres; mientras que con los criterios IDF, la prevalencia general fue mayor, 21.7% (hombres 24.2% y mujeres 20%), muy probablemente debido a los puntos de corte más estrictos para la glucemia y la circunferencia de la cintura según el grupo étnico en la

obesidad central (Alberti K et al 2005). Estos resultados son ligeramente más altos comparados con los reportados en un estudio en Segovia (usando los criterios de ATP-III), que muestra una prevalencia global de 14.2% (en hombres 11.8% y en mujeres 16.3%) (Martínez Larrad MT et al, 2003), y bastante similares a los encontrados en población de la Comunidad Canaria usando los mismos criterios (prevalencia global de 24.4%), donde –al igual que en nuestro caso- se observa un notable aumento de la prevalencia en los grupos de edad avanzada (Álvarez León EE et al, 2003). De modo que, en el grupo de edad de 18 a 28 años la prevalencia (ATP-III) fue de 3.1%, en el de 29-39 años fue de 8.3%, en el de 40-49 años de 16.9% y por último, en el grupo de 50-60 años, fue más de trece veces superior (42.7%) con respecto al grupo de menor edad. Así mismo, se observaron diferencias significativas en la prevalencia entre hombres y mujeres en función del grupo de la edad. En el primer grupo etéreo la prevalencia en las mujeres es de 4.2% y de 0% en los hombres, en el segundo y tercer grupo etéreo se invierte la relación, siendo de 5.8% y 13.5% para mujeres y de 10.5% y 24% para hombres, respectivamente, mientras que en el grupo de mayor edad las diferencias desaparecen (mujeres 42.3% vs 42.9%). La mayor prevalencia de SM encontrada en los hombres, coincide con un estudio en Murcia que encontró que la prevalencia era mayor en hombres y aumentaba con la edad, sin importar el criterio diagnóstico utilizado (criterio ATP-III: 20.2%) (Martínez-Candela J et al, 2006).

Por otra parte, con los criterios de IDF, la prevalencia de SM en los grupos de edad de 18 a 28 y 29-39 años fue de 3.1% y 8.3%, igual a lo encontrado por ATP-III; en el de 40-49 años, fue de 22.1%, y por último, en el grupo de 50-60 años, fue más de 17 veces superior (53.7%) con respecto al grupo de menor edad. Las diferencias observadas con ATP-III en relación al género, difieren con esta clasificación. En el primer grupo etéreo, la prevalencia en las mujeres es de 4.2% y de 0% en los hombres, en el segundo grupo etéreo la prevalencia es prácticamente igual en ambos géneros, 7.7% para mujeres y de 8.8% para hombres; en el tercer grupo y cuarto grupo las diferencias coinciden, los hombres tienen mayor prevalencia de SM que las mujeres (32% vs 17% y 65% vs 48%, respectivamente). Estos datos coinciden con los reportado más recientemente por otro grupo de investigadores españoles, aunque cabe destacar que la distribución fue heterogénea en las diferentes comunidades estudiadas. Las regiones del sur y el oeste muestran prevalencias que duplican las de las zonas del centro (Extremadura 22,15%; Galicia 20,6% en varones) y el norte (País Vasco y Castilla y León) (León-Latre M, 2009). Un estudio en 1500 pacientes de Valencia publicó que en los pacientes no diabéticos, 38.2% tenían SM según la definición del ATP-III, con los criterios de la IDF el número se incrementó notablemente hasta 57.4%. En los pacientes

diabéticos, sin embargo, la proporción se redujo levemente del 93,2%, según el NCEP ATP-III, al 92% según la IDF (Rodilla E et al, 2007).

#### **5.1.1.1 Discusión de las características generales y factores ambientales de la población OBENUTIC**

En esta población encontramos diferencias significativas entre hombres y mujeres en el perfil metabólico y bioquímico, por ejemplo, los hombres tuvieron mayor peso, IMC, circunferencia de cintura, tensión arterial sistólica, creatinina, ácido úrico y triglicéridos, y menores cifras de frecuencia cardíaca y cHDL que las mujeres, lo cual coincide con lo publicado para población española (Gabriel R et al, 2008). No se encontraron diferencias en el colesterol total, en el cLDL, la glucosa ni la tensión arterial diastólica.

Con relación a los factores ambientales comenzaremos discutiendo la actividad física. El 32.6% refiere no realizar ningún tipo de actividad física, lo que concuerda con los reportado en la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2006 para la población adulta de la Comunidad Valenciana (40%); la prevalencia de sedentarismo de acuerdo al género fue del 24% para los hombres, en comparación con el 44% en las mujeres, hecho también observado en otros estudios en distintas poblaciones (Elizondo-Armendáriz JJ et al, 2005; US Department of Health and Human Services, 2010), siendo los hombres los que dedican más días a la semana y más tiempo a hacer ejercicio, lo que coincide con datos reportados en la Comunidad Valenciana (Vioque J y Quiles J, 2003), probablemente debido a los estereotipos de género, que describen a las mujeres desarrollando actividades con cierto grado de femineidad y que sean representativas de su género, mientras los varones se relacionan con la fuerza, valentía y competitividad en actividades más rudas (Gutiérrez Aguilar P et al, 2006). Al analizar por grupos de edad, notamos cómo a medida que la edad aumenta, la tendencia de la población es ir disminuyendo la actividad física, independientemente del género para los 4 grupos de edad. Observamos que a partir de los 40 años el gasto energético por ejercicio disminuye en ambos géneros, lo que coincide con datos publicados en la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana (Vioque J y Quiles J, 2003), siendo el sedentarismo uno de los mayores factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Por otra parte, también observamos el efecto beneficioso de la actividad física en nuestra población, ya que los individuos clasificados como activos/no sedentarios, presentaron cifras significativamente menores de edad, peso, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, índice cintura-cadera, índice cintura-altura, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, frecuencia cardíaca, % de grasa, nivel de grasa visceral, así como un mejor perfil



bioquímico en prácticamente todas las variables analizadas, con respecto a aquellos individuos sedentarios. Estos efectos benéficos del ejercicio sobre el perfil metabólico se han publicado en múltiples estudios en diferentes poblaciones (León SA et al, 2000; León SA et al, 2001; Wing RR et al, 2001; Slentz CA et al, 2004; Thompson PD et al, 2001; Weinstein AR et al, 2004; Gonzalez-Gross, 2006; Koba Shinji et al, 2011).

Al analizar la actividad física en función de la presencia del síndrome metabólico, nuestro estudio constata que la actividad física se asocia a menor prevalencia de síndrome metabólico, ya que observamos que el promedio de METs gastados por semana en la población total, fue mucho mayor para los pacientes sin SM comparados con los que tenían SM. Se observa la misma tendencia al comparar por género. Por lo que se propone que una actividad física aeróbica regular, previene significativamente la aparición de DT2, ó la conversión de intolerancia a la glucosa en hiperglucemia clínica independientemente de la etnia y de la pérdida de peso (Yeste D, 2005; Kim Sys et al, 2002). Actualmente, con el objetivo de prevenir enfermedades crónico-degenerativas, se recomienda realizar actividad física de intensidad moderada, al menos 30 minutos al día durante 5 o más días/sem, así como hacer actividad física vigorosa al menos 3 días a la semana por 20 o más minutos (Gonzalez-Gross, 2006). Un estudio japonés propone que largas caminatas cotidianas se asocia con una reducción en el riesgo de mortalidad por todas las causas (Koba Shinji et al, 2011).

Con relación al consumo de tabaco, se encontró que la prevalencia de tabaquismo actual fue del 23%, sin diferencias entre los grupos de edad ni entre hombres y mujeres, lo que difiere de lo reportando en la ENS 2006, donde la prevalencia de tabaquismo oscila entre el 31 y 43% en los individuos entre 25 y 44 años, y es mayor en hombres que en mujeres (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006), por otro lado, la prevalencia encontrada en nuestra muestra, es menor que la reportada en población española por Medrano et al (2007) (33%) pero igual a la publicada en el Informe SEA (2007) (23.7%). En los fumadores se observó que el consumo promedio de cigarrillos fue de 13 al día, siendo menor a los reportado en la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana, donde el consumo de cigarrillos por día fue de 15.7, así mismo encontramos una tendencia lineal al aumento en el número de cigarrillos con la edad, siendo de 9 en el grupo más joven en comparación con 18 en el grupo de 50-60 años, lo que coincide con los resultados publicados por Vioque J y Quiles J (2003). No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres. Se conoce ampliamente el papel del tabaquismo como factor de riesgo de hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular (Bouhanick B et al, 2000) lo cual contrasta en nuestra población

donde se encontró una mayor prevalencia de hipercolesterolemia entre los individuos que nunca han fumado en comparación con los fumadores actuales. En la muestra encontramos que aquellos individuos exfumadores y fumadores actuales tenían mayor prevalencia de obesidad central (IDF), en comparación con los que nunca había fumado. Los fumadores tienen mayor porcentaje de grasa visceral y mayor ICC que los no fumadores (Chiolo A et al, 2008). El vínculo entre tabaquismo y el aumento de grasa visceral podría estar relacionado con los efectos de la nicotina, ya que estimula la secreción de cortisol y altera el equilibrio de las hormonas sexuales masculinas y femeninas. Un ICC alto es un factor de riesgo para ECV aterosclerótica y parece estar particularmente relacionado con la frecuencia del tabaquismo y el número de cigarrillos fumados por día/número de paquetes fumados por año (McGovern JA, Benowitz NL, 2011). Y finalmente, se observó una mayor proporción de individuos con tabaquismo actual y disglucemia en comparación con aquellos individuos que nunca han fumado. El tabaquismo se ha asociado con un aumento en el estrés oxidativo, a inflamación crónica y a disfunción endotelial, los cuales a su vez, se asocian fuertemente con la resistencia a la insulina y el riesgo de diabetes (Yin W, Rubenstein DA, 2012). Por su parte, en el estudio de las enfermeras en Harvard, ha reportado que las personas con diabetes tienen 3 veces más riesgo de sufrir un infarto o un accidente cerebrovascular; pero, si además fuman, ese riesgo es 11 veces mayor, y concluyen que la exposición al humo del tabaco y el tabaquismo activo están positiva e independientemente asociados con el riesgo de diabetes tipo 2 (Zhang L et al, 2011).

En relación al consumo de bebidas alcohólicas, la evidencia epidemiológica y clínica muestra que un consumo bajo-moderado de alcohol se asocia con un menor riesgo de diabetes y con altos niveles de cHDL (Wannamethee SG et al, 2003; Hendriks HF et al, 1998). Un consumo ligero-moderado tiene influencia favorable sobre los lípidos, el perímetro abdominal y la insulina basal, en comparación con los sujetos abstemios (Freiberg MS et al, 2004). Según la Encuesta Nacional de Salud de España, realizada en mayores de 16 años, casi la mitad de la población declara no haber consumido alcohol en el último año. 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. Al analizar la media de alcohol en gramos consumido diariamente en población general, según nuestros datos, el 15% de la muestra no consume alcohol; el 44% tiene una ingesta baja ( $\leq 10$ g/d) -siendo mayor la proporción de mujeres; el 27.4% tiene una ingesta moderada ( $>10$  y  $\leq 20$  g/d), y el 13.6% tiene un consumo alto ( $>20$ g/d), siendo mayor la proporción de hombres. Al analizar el consumo de alcohol ponderado (gramos/día), se encontró que nuestra población

tiene un consumo moderado ( $10.0 \pm 9.4 \text{ g/d}$ ), siendo mayor en hombres que en mujeres. Si lo analizamos separadamente vemos que es menor entre semana ( $4.64 \pm 7.6 \text{ g/d}$ ), que en fin de semana ( $20.7 \pm 19 \text{ g/d}$ ), siendo el consumo mayor en todos los casos, en el grupo de los hombres. Estos datos son mayores, a los reportados por Vioque J y Quiles J, (2003) en la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana. En el contexto internacional, España presenta un consumo de alcohol muy próximo a la media europea (Regidor E y Gutiérrez-Fisac JL, 2005). La bebida más consumida entre semana fue la cerveza (60%), seguida por el vino tinto (35%). Durante los fines de semana el consumo de la primera, se ve disminuido a la mitad, seguramente sustituido por otras bebidas, mientras que el consumo de vino tinto aumenta a 53%. Estos datos no concuerdan con lo reportado en otros estudios en población mediterránea, donde es el vino tinto la bebida más consumida, probablemente debido a que la población es más joven y tiene menor apego al patrón de dieta mediterráneo que la población de mayor edad. Las bebidas asociadas estadísticamente a un menor riesgo de SM, fueron la cerveza y el vino (Freiberg MS et al, 2004). En nuestra población, encontramos que los hombres con síndrome metabólico tuvieron un mayor consumo de alcohol (g/d) entre semana, mientras que las mujeres con SM tuvieron un consumo mayor de alcohol, tanto entre semana como en fin de semana, comparados con los individuos sin síndrome metabólico. Beber en exceso a las directrices dietéticas (más de 1 copa en mujeres y 2 copas en hombres al día) está asociado con un riesgo mayor de tener glucosa anormal en ayuno/DT2, hipertrigliceridemia, obesidad abdominal, HTA y síndrome metabólico (Fan AZ et al, 2008). Sin embargo, el riesgo de SM y los otros componentes diferentes del cHDL, incrementan con ingestas de alcohol altas.

En cuanto a la ingesta de alimentos, tras el estudio de la frecuencia de consumo, se establecieron los patrones de consumo alimentario diferentes entre la población general y la población con síndrome metabólico. En población general se observó un **alto** consumo de vegetales y fruta, carnes rojas, pescados y mariscos, un consumo **moderado** de repostería, frutos secos y lácteos, y finalmente, un **bajo** consumo de legumbres, cereales y aceite de oliva. Siendo los hombres los que consumen más huevo, cereales y féculas, frutos secos, refrescos y repostería. De acuerdo a la recientemente publicada pirámide mediterránea (Bach-Faig A et al, 2011), se establecen las guías para el consumo de una dieta sana y balanceada; de esta manera, las raciones recomendadas para las 3 comidas principales y en cada una, deberían incluir: 1-2 raciones de cereales, 2 raciones de verduras y 1-2 frutas, preferir el consumo de 2 raciones de lácteos desnatados, en el centro de la pirámide se encuentra el aceite de oliva –de preferencia extravirgen-, que debería ser la fuente principal de lípidos en la dieta, además de

un consumo moderado de olivas, frutos secos y semillas, así como el consumo moderado de vino y otras bebidas fermentadas (un vaso para mujeres y 2 vasos para los hombres) durante las comidas. En relación al consumo de proteínas, se recomienda un consumo semanal de 2 o más raciones de pescado, 2 raciones de carnes blancas (pollo/conejo), y de 2 a 4 raciones de huevos, menos de 2 raciones de carnes rojas –de preferencia magras- y menos de 1 ración de carne procesada. En el vértice de la pirámide está el grupo de los alimentos ricos en azúcares (dulces, pasteles, zumos y refrescos), los cuales deberían consumirse en pequeñas cantidades y en ocasiones especiales. En función de esta guía, observamos que la población general coincide con lo recomendado en cuanto al consumo de frutas y verduras, pescados, lácteos y frutos secos, sin embargo consume más carne roja y repostería de lo ideal, y menos legumbres, cereales, aceite de oliva y vino de lo recomendado. También es importante resaltar que en aquellos individuos en el rango de edad de 18-28 años, el consumo de pescado y mariscos, verduras y hortalizas y vino tinto, es significativamente menor que en el grupo de mayor edad (50-60 años), donde se ha observado que existe una mayor adherencia a un patrón de dieta mediterránea. Estos datos coinciden con lo publicado por otros autores en relación al abandono de un patrón de dieta sano en las poblaciones más jóvenes (Martínez-González MA et al, 1999; Gutiérrez-Fisac JL et al, 2005). En cuanto al consumo de alimentos en población con síndrome metabólico, encontramos que tienen un consumo alto de vegetales pero bajo en fruta, consumen menos pescado, carnes blancas y legumbres, más refrescos, embutidos y vísceras que la población general; no hubo diferencias en el consumo de cereales, lácteos, aceite de oliva y frutos secos. No se encontraron diferencias significativas en el patrón de alimentación entre hombres y mujeres en esta población.

En relación al apego a dieta mediterránea (DM), no se observaron diferencias por género, edad, estatus tabáquico, nivel de estudios, estado civil; sin embargo, sí se observa asociación con la actividad física, ya que aquellos individuos que no caminaban al menos 20 minutos se apegaban menos a la DM que aquellos que sí caminaban, lo cual podría explicarse porque aquellos que se preocupan por realizar un mínimo de ejercicio físico al día tendrían mayor preocupación por su salud y bienestar, y se empeñarían más en comer mejor. Sin embargo, encontramos que aquellos individuos con glucosa anormal en ayuno tuvieron mayor apego a la DM que los normoglicémicos, al igual que las mujeres hipertensas en comparación con las normotensas, seguramente por las indicaciones médicas en relación al seguimiento de un plan de alimentación específico para evitar la progresión a diabetes tipo 2 y mejorar el control hipertensivo. Observamos que los hombres con obesidad central (ATP-III) tuvieron

menor adherencia a la DM. La prevalencia de SM (tanto con criterios ATP-III como con IDF) es mayor en aquellos pacientes con adherencia baja a la DM. Según el Informe SEA (2007), en la actualidad los españoles consumen una dieta mediterránea modificada por cambios alimentarios asociados al desarrollo económico de las últimas décadas. Esta dieta incluye un aceptable consumo de frutas y verduras, relativamente rica en cereales, elevada cantidad de grasa (principalmente aceite de oliva) y un alto consumo de pescado, así como un alto consumo de carnes rojas y embutidos, bebidas azucaradas (zumos y refrescos), y un bajo consumo de legumbres (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, 2003), lo cual coincide con nuestros datos.

Al analizar la composición nutricional de la dieta en base al recordatorio de 24 hrs, y siguiendo los datos del estudio Nacional de Alimentación y Nutrición, se ha observado un ligero aumento de la ingesta calórica total en España, 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. Las necesidades energéticas son diferentes según la edad, género y la actividad física, no obstante se han establecido recomendaciones generales (2900 kcal/día para hombres y 2200 kcal/día para mujeres) (Smil V, 2000), aunque desde nuestro punto de vista, estas recomendaciones están muy por arriba de lo necesario considerando el bajo nivel de actividad física que realiza la media de la población, y que está seguramente contribuyendo al aumento escandaloso en la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico. En nuestra muestra, encontramos unas medias de aporte calórico por debajo de estas recomendaciones en la población general, y a las obtenidas por Vioque J y Quiles J (2003) en el estudio de la Comunidad Valenciana, siendo mayores en los hombres para energía total, hidratos de carbono, proteínas y lípidos (g/d), así mismo, consumen más fibra, colesterol, y todos los tipos de ácidos grasos. Según 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 similar. 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 otra parte, 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. Sin

embargo, en la población con síndrome metabólico se observó un consumo promedio mayor de energía (Kcal/día), proteínas y lípidos, ácidos grasos saturados y alcohol, en comparación con la población sin síndrome metabólico. Al analizar esta relación por género, observamos que las mujeres con SM consumen más calorías, hidratos de carbono y más AGS que aquellas sin SM. En los hombres con SM, solamente se observa un mayor consumo de AGS comparados con aquellos sin SM, lo que coincide con Villar-Alvarez (2003) quien señala que en España se ha producido un aumento en la ingesta de grasa total y proteínas, se calcula que ha habido un aumento neto del 5.4% en la ingesta calórica total en la población española en el periodo 1990-2001 (Regidor y Gutiérrez-Fisac, 2005), el cual es consistente con la alta prevalencia de SM en la última década.

### **5.1.2 DISCUSIÓN DE CADA UNO DE LOS POLIMORFISMOS ASOCIADOS A SÍNDROME METABÓLICO**

El síndrome metabólico tiene un carácter poligénico que plantea un reto complejo para la descripción de los genes implicados. Este componente genético está modulado por factores ambientales, fundamentalmente por el estilo de vida (tipo de dieta, actividad física, consumo de alcohol, tabaquismo, percepción de sabores, etc.). El efecto de la interacción entre los factores genéticos y ambientales es mayor que considerando ambos por separado (Sjögren V et al 2008). La comprensión de las interacciones entre los diferentes factores de riesgo y el genotipo, nos ayudará a reducir el riesgo de complicaciones por enfermedad cardiovascular. Algunos de los genes conocidos más importantes involucrados en los diferentes componentes del síndrome metabólico que se discutirán en este apartado son: el polimorfismo rs1861868 del gen asociado a la masa grasa y obesidad (FTO), por su asociación con obesidad y el IMC, los polimorfismos Q192R y M55L (rs662 y rs854560), del gen de la paraoxonasa 1 (PON1), asociados con estrés oxidativo e inflamación, el rs7903146 del gen Factor de transcripción 7, tipo 2 (TCF7L2), por su asociación con DT2, HTA e inflamación, el polimorfismo P49A (rs713598) del gen del Receptor del sabor amargo, tipo 2 (TAS2R38), por su asociación con las preferencias alimentarias, percepción de sabores y obesidad, y el polimorfismo Ile191Val (rs35874116) del gen del Receptor del sabor dulce 1 (TAS1R2) asociado a la percepción del sabor dulce y al IMC.

#### **5.1.2.1 POLIMORFISMO rs1861868 DE FTO**

Se han asociado al genotipo FTO diferencias en la conducta alimentaria, saciedad e ingesta dietéticas. En población europea se han descrito varios SNPs como

predictivos para obesidad y DT2 (a través del efecto sobre el IMC) (Frayling TM et al, 2007; Dina C et al, 2007; Andreasen CH et al, 2008; Scuteri A et al, 2007; Cauchi S et al, 2009). En este trabajo se estudió la variante rs1861868. La frecuencia obtenida en población OBENUTIC es similar a la encontrada en población caucásica (Grant SFA et al, 2008, Rampersaud E et al, 2008). El alelo minoritario de rs1861868 (A) se ha asociado con mayor riesgo de obesidad y parámetros relacionados con ella como IMC y perímetro de la cintura, tanto en adultos como en niños (Frayling TM et al, 2007, Peeters A et al, 2008). En nuestra muestra, en población general encontramos que los individuos homocigotos al alelo A tuvieron mayor peso y mayor IMC, tras ajustar por edad y género, así como mayor circunferencia de cintura, tras ajustar por género, edad y actividad física, y mayores niveles de triglicéridos, tras ajustar por edad, género y actividad física, que los homocigotos al alelo G, lo que coincide con los datos publicados en otros estudios (Dina C et al, 2007; Andreasen CH et al, 2008; Grant SFA et al, 2008; Rampersaud E et al, 2008). Por su parte, los hombres portadores del alelo A tienen mayor % de masa grasa, nivel de grasa visceral, así como mayores niveles de colesterol total, colesterol LDL y relación CT/HDL comparados con los homocigotos al alelo G, controlando por edad, género y actividad física; varios estudios han propuesto que aumento de la masa grasa en los portadores los alelos de riesgo relacionados con el gen FTO, predisponen a DT2, HTA y ECV en poblaciones de alto riesgo, así como también a un aumento en el perfil lipídico aterogénico y el infarto de miocardio en estos pacientes (Freathy RM et al, 2008; Doney ASF et al 2009; Lappalainen T et al, 2010).

En relación a la asociación de FTO con obesidad central, observamos que los hombres que portan el alelo A los que tienen el mayor riesgo de obesidad central por ambas definiciones, aunque la significación estadística es limítrofe, probablemente debido al tamaño de muestra insuficiente. El mecanismo de acción de la variante de FTO en el aumento de peso, el riesgo de desórdenes metabólicos y ECV es incierto, se ha sugerido que FTO puede estar asociado con obesidad a través de su efecto sobre la regulación del balance energético en el hipotálamo, alterando el ajuste o coordinación entre la regulación del apetito y el gasto de energía ya sea por exceso de apetito o ingesta energética o por una reducción en el gasto de energía (Tou JC et al, 2002, Grill HJ et al, 2006).

Varios autores muestran la asociación entre FTO y el desarrollo de diabetes (Horikoshi M et al, 2007; Cruz M et al, 2010). En nuestra población, se observó un mayor riesgo de disglucemia (IDF) en los hombres portadores del alelo A en comparación con los homocigotos G, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística (OR=3.26, IC .909-11, p=0.058). Al ajustar por factores

confusores se hizo más patente la no significación. Usando los criterios del ATP-III (glicemia  $\geq 110$ mg/dl), se encontró en la población general, que los portadores del alelo A tienen un mayor riesgo en comparación con los homocigotos GG, aunque tras ajustar por edad y género, no alcanzó la significación estadística (OR=3.68 IC .848-15,  $p=0.063$ ).

Finalmente, encontramos un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico (criterio IDF) para la población en su conjunto, en los portadores del alelo A (OR=2.14, IC .989-4.6  $p=0.053$ ) ajustando por nivel de actividad física y edad, aunque la asociación no alcanzó a ser significativa. Por su parte, Al analizar por género, encontramos un riesgo de síndrome metabólico de 4.7 en los hombres portadores del alelo A, ajustado por actividad física. Qi L et al, 2008, mostraron que la asociación de FTO con la obesidad solo se apreciaba en los hombres y no en mujeres, tal y como sucede en nuestra población. Estudios en diversas poblaciones, han publicado resultados que muestran la asociación de FTO con síndrome metabólico (Attoua R et al, 2008; Al-Attar SA et al, 2008; Hotta K et al, 2011; Liem ET et al, 2010). Por otro lado Zhou D et al, (2011) en un reciente metaanálisis, sugieren que el polimorfismo rs9939609 de FTO se asocia significativamente con el aumento del riesgo de síndrome metabólico en poblaciones europea y asiática, y aunque estos datos no existen para el polimorfismo rs1861868, es probable que se comportase de la misma manera, dado que se encuentra en el bloque adyacente que contiene el haplotipo rs9939609 (Rodríguez-López R et al, 2010).

#### 5.1.2.1.1 Interacciones gen\*ambiente con el gen FTO

Actualmente, los estudios se enfocan en la búsqueda de interacciones entre el gen FTO y el estilo de vida. Se ha sugerido que los efectos deletéreos de FTO sobre el peso corporal y la adiposidad, pueden ser atenuados por una elevada actividad física (Kilpeläinen TO et al, 2011; Sonestedt et al, 2009; Andreasen CH et al, 2008; Rampersaud E et al, 2008). Por otro lado se conoce que la dieta también modifica el efecto del genotipo de FTO, sobre la expresión de los fenotipos estudiados; Sonestedt et al, (2009), encontraron que la variante de FTO no estuvo asociada con un mayor IMC entre los sujetos con menor ingesta de grasa, además de que el aumento en el IMC en los genotipos de riesgo se limita principalmente a las personas que reportaron baja actividad física.

En nuestro estudio encontramos una interacción entre la baja actividad física y el consumo de ácidos grasos saturados sobre la expresión de 3 fenotipos: peso corporal, IMC y circunferencia de cintura en los portadores del alelo A del



polimorfismo 1861868 del gen FTO. Los individuos que tienen actividad física baja y son portadores de al menos 1 alelo A, tienen mayor peso, mayor IMC y mayor circunferencia de cintura, solo si tienen un consumo alto de AGS, en comparación con los que tienen un bajo consumo. Nuestros hallazgos coinciden con lo publicado por Rampersaud et al (2008), quienes asocian el polimorfismo rs1861868 con el IMC en población Amish, donde cada alelo A se asoció con un aumento de 0.75 en el IMC. Los individuos con el alelo A tuvieron un riesgo mayor de ser obesos y de tener sobrepeso, así mismo como mayor circunferencia de cintura y peso, pero solo en los sujetos con baja actividad física (Rampersaud E, et al, 2008).

#### 5.1.2.2 POLIMORFISMO rs7903146 DE TCF7L2

Las frecuencias alélicas de esta variante obtenida en la población estudiada son similares a las observadas en otros países del sur de Europa (Cauchi S et al, 2006; Melzer D et al, 2006; González-Sánchez JL et al, 2008) y, sin embargo son elevadas si se compara con poblaciones del norte de Europa (Saxena R et al, 2006; Helgason A et al, 2007). Se ha observado que el alelo T de rs7903146 es más frecuente en caucásicos, europeos y no europeos, africanos e hindúes, que en asiáticos de la zona este (Tong Y et al, 2009). Desde 2006, estudios amplios del genoma (GWAS) han identificado variaciones en el gen TCF7L2, un grupo de factores de transcripción específicos de células T, como los principales predictores genéticos para el desarrollo de DT2 (Florez JC et al, 2006; Florez JC, 2008).

En nuestro estudio, se observa una asociación entre el polimorfismo rs7903146 y los niveles de glucosa, siendo éstos mayores a medida que aumenta el número de alelos T. Múltiples estudios muestran un efecto aditivo del alelo T, ya que a medida que aumenta el número de alelos, lo hace también la concentración de glucosa (Vaxillaire M et al, 2008, Melzer Det al, 2006, Stolerman ES et al, 2009, Bo S et al, 2009). Al ajustar por género, edad e IMC, la asociación entre los individuos homocigotos TT y la hiperglicemia continua siendo significativa para la población en su conjunto. En cuanto a la diabetes (ADA), observamos una mayor prevalencia en los portadores del alelo T, comparados con los homocigotos CC, aunque la asociación no alcanzó a ser significativa, probablemente por el tamaño de muestra. Con los criterios de ATP-III, vemos que los portadores del alelo minoritario frente a los homocigotos salvajes, tienen mayor riesgo de disglucemia tras ajustar por edad, género e IMC. Esta asociación entre el polimorfismo rs7903146, con mayor prevalencia de DMT2 e hiperglucemia ya ha sido previamente observada en diversos estudios (Grant SF et al, 2006). Diversos metaanálisis han mostrado gran consistencia en los resultados obtenidos en

diferentes grupos étnicos que engloban caucásicos, africanos y asiáticos (Cauchi S et al, 2007, Tong Y et al, 2009, Florez JC, 2007). Entre ellos, el polimorfismo rs7903146 es el que mayor efecto produce sobre el riesgo de DMT2 en población caucásica (Cauchi S et al, 2007, Florez JC, 2008). El mecanismo de acción del alelo T del polimorfismo rs7903146 de TCF7L2 sobre el metabolismo de la glucosa se asocia con la disminución en la sensibilidad y secreción a la insulina en las células  $\beta$  pancreáticas, y no con resistencia a la insulina (Lyssenko V et al, 2007, Florez JC et al, 2006, Saxena R et al, 2006, Stolerman ES et al, 2009, Loos RJF et al, 2007, Florez JC, 2008). Esta evidencia se ve reforzada con el hecho de que el alelo T confiere mayor riesgo de DMT2 independientemente de factores de riesgo como IMC, edad, género, historia familiar de DMT2 (Cauchi S et al, 2007, Lyssenko V et al, 2008), ingesta de fármacos (Florez JC et al, 2006) y cambios en el estilo de vida (Florez JC et al, 2006, Bo S et al, 2009, Wang J et al, 2007), ya que genes implicados en la resistencia a la insulina han mostrado ser más susceptibles a factores como IMC o ambientales (Florez JC, 2008). Por otro lado, se ha visto que TCF7L2 interfiere con tres mecanismos: la secreción de insulina estimulada por glucosa, la secreción de insulina estimulada por incretinas y la conversión de proinsulina a insulina (Schäfer SA et al, 2011).

#### 5.1.2.2.1 Interacciones gen\*ambiente de TCF7L2

En nuestra población se encontraron algunas interacciones entre el IMC, la actividad física y el consumo de hidratos de carbono, que modulan la asociación entre rs7903146 y la concentración de glucosa o el riesgo de DMT2 y síndrome metabólico.

Los homocigotos del alelo minoritario mostraron menor IMC que los homocigotos salvajes, aunque esta diferencia no fue significativa estadísticamente. Este efecto se ha observado en varios estudios. Lyssenko V et al (2007), observaron que los individuos con genotipo TT mostraban menor IMC que los CT y CC, en una población del este de Finlandia (Lyssenko V et al, 2007), y más recientemente Lukacs K et al, (2012) en población húngara, encuentran que el efecto del gen sobre el riesgo de diabetes es modulada por el índice de masa corporal, de tal manera que cuanto menor sea éste, mayor será el efecto del gen. A pesar de esto, en nuestra población encontramos el efecto opuesto, ya que los individuos obesos homocigotos TT, tienen mayores niveles de glucosa, tras el ajuste por edad, género e IMC, en comparación con los portadores del genotipo CT y CC.

Por otro lado se encontró una interacción entre el nivel de actividad física que modula la asociación entre rs7903146 y la glicemia, ya que la actividad física baja

se asocia significativamente con mayores niveles de glucosa entre los individuos portadores del genotipo TT, en comparación con los individuos portadores de los genotipos CT y CC. Sin embargo, no encontramos datos publicados que asocian la respuesta de homeostasis de la glucosa con el ejercicio para el gen TCF7L2. A diferencia de la asociación reportada que muestran que los portadores Ala de PPARg parecen ser más sensibles a los efectos beneficiosos para la salud de las intervenciones de estilo de vida (Ruchat SM et al, 2010). Las asociaciones entre la actividad física y el riesgo de diabetes han sido evaluados por una serie de estudios prospectivos y ensayos clínicos. Los resultados de estos estudios coinciden en señalar que la actividad física regular reduce el riesgo de DT2, 15-60%, y el estilo de vida, incluido el asesoramiento para la actividad física, la nutrición y el peso corporal, puede reducir el riesgo en un 40-60% entre los adultos con intolerancia a la glucosa y un 20% entre los individuos en general. Además, datos de los ensayos de intervención muestran resultados prometedores de que las variantes genéticas podrían interactuar con la actividad física en la predisposición a la DT2, por lo que el estudio de las interacciones gen-ambiente merece una extensa exploración en los grandes estudios prospectivos.

Las variantes genéticas que afectan la acción de la insulina primaria, y en particular, su interacción con el medio ambiente, son importantes moduladores del metabolismo de la glucosa. Encontramos que la asociación entre el genotipo TCF7L2 y la glicemia está modificada por el consumo de hidratos de carbono (HC), ya que aquellos individuos homocigotos para el alelo T con un consumo bajo de HC, tienen mayores niveles de glucosa, en comparación con los individuos con genotipo TC y CC, -ajustando por edad, género, IMC. Esto parecería contrario a lo esperado, sin embargo es probable que la asociación se deba a que son los individuos con disglucemia, los que lleven a cabo recomendaciones nutricionales prescritas por el personal de salud y que están relacionadas con un bajo consumo de hidratos de carbono con el fin de mejorar el control glicémico. Cornelis et al encontraron, en el estudio de las enfermeras, que el riesgo de DT2 asociado al gen TCF7L2 (rs12255372) era modificado por la cantidad y calidad de los carbohidratos ingeridos, con un riesgo mayor para los sujetos con genotipo TT que consumían una dieta con carga glicémica alta (Cornelis MC et al, 2009). Por su parte el estudio EPIC-Postdam, encontró una interacción significativa entre el genotipo CC (rs7903146) del gen TCF7L2 y la ingesta habitual de granos integrales en el riesgo de diabetes; donde los portadores de la variante alélica T no presentaron el efecto protector de la ingesta de granos integrales en el riesgo de diabetes, que en este caso se observó en los homocigotos CC (Fisher E et al, 2009). Tal vez, el hecho de que en nuestra población el efecto del polimorfismo rs7903146 sea menor, como se observa también en otras poblaciones españolas e italianas (Melzer D et al,

2006, González-Sánchez JL et al, 2008), sea debido a que se trata de una población del sur de Europa donde se consume una dieta tipo mediterráneo. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los individuos que consumen una dieta con elevada o baja adherencia a la DM, ni con ninguno de sus componentes. Quizás esté implicado algún nutriente de manera más específica. De modo que serán necesarios más estudios en poblaciones mediterráneas en los que se analice la influencia de la dieta y sus componentes.

#### **5.1.2.2 Polimorfismo rs7903146 de TCF7L2 y síndrome metabólico**

La grasa de la dieta es un factor de riesgo ambiental que puede interactuar con el genotipo, afectando el riesgo de síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (Phillips CM et al, 2012). Las variaciones del gen TCF7L2 influyen en el riesgo de síndrome metabólico y se ha observado que éste está modulado por la ingesta de AGS (Pérez-Martínez et al, 2011; Phillips CM et al, 2012). Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos interacción entre el síndrome metabólico y el consumo de AGS. Observamos que en la población en su conjunto, los individuos portadores del alelo T, tienen mayor riesgo de tener síndrome metabólico (IDF) en comparación con los homocigotos CC, ajustando por edad, IMC y consumo de ácidos grasos saturados. Al analizar por género vemos que las mujeres portadoras del alelo T, tienen mayor riesgo de tener síndrome metabólico (ATP-III) en comparación con aquellas mujeres con genotipo CC, ajustando por IMC y consumo de ácidos grasos saturados. Al analizar con los criterios de IDF, la asociación es más fuerte entre el ser mujer portador del alelo T y tener síndrome metabólico, ajustado por edad, IMC y consumo de AGS. Estos resultados en relación al riesgo en mujeres coinciden con lo encontrado por Phillips CM et al, (2012), aunque no se replica la interacción con el consumo de grasa, quizás por diferencias metodológicas en el análisis del consumo habitual de nutrientes.

#### **5.1.2.3 POLIMORFISMOS Q192R Y L55M DEL GEN PON1**

Los polimorfismos Q192R y L55M del gen de PON1 han sido ampliamente estudiados y están implicados en una amplia variedad de patologías como ECV, DT2 (Hofer SE et al, 2006), síndrome metabólico, obesidad, esteatohepatitis no alcohólica y varios desórdenes mentales (Camps J et al, 2009; Précourt LP et al, 2010). Las variantes de PON1 rs662 (Gln192Arg) y rs854560 (Leu55Met), afectan significativamente su actividad en suero (Brophy V et al, 2001; Rainwater DL et al, 2009).

### 5.1.2.3.1 Polimorfismo Q192R

En nuestra población la frecuencia obtenida del alelo R de la variante Q192R es ligeramente menor a la de otras poblaciones europeas, mientras que la del alelo L de la variante L55M es muy similar (Sentí M et al, 2002, Scacchi R et al, 2003).

Algunas de las funciones de PON1 son: prevenir la oxidación de lipoproteínas por ROS, formadas durante el estrés oxidativo; hidrolizar productos aterogénicos de la modificación oxidativa de lípidos, como peróxidos de fosfolípidos e hidroperóxidos de ésteres de colesterol (Watson AD et al, 1995); por todo esto tiene un papel protector en aterosclerosis (Aviram M et al, 2004). La capacidad de las HDL de proteger a LDL contra la peroxidación *in vitro*, es significativamente menor en las partículas que contienen 192R y L55 que en aquellas con Q192 y 55M (Aviram M et al, 2000).

Dada la asociación de la PON1 con oxidación de lipoproteínas, se ha mostrado gran interés en estudiar la influencia de las variantes del gen PON1 en poblaciones de alto riesgo cardiovascular. En nuestra población se encontró que los sujetos homocigotos RR tienen mayores niveles de glicemia, tras ajustar por edad y género, que los que portan el alelo Q; en los hombres también se observa esta relación pero no en las mujeres. Estos hallazgos coinciden con Friedewald WT (1972) quien ha demostrado una baja actividad de paraoxonasa a través de hidrólisis de paraoxona, en enfermedades con aterogénesis acelerada como hipercolesterolemia familiar y diabetes (Friedewald WT et al, 1972; Mackness B et al, 1998) así como en procesos asociados a estrés oxidativo como edad avanzada (Sentí M et al, 2001) y tabaquismo (Sentí M et al, 2003). Se sabe que el estrés oxidativo tiene un gran impacto sobre la actividad de PON1, provocando la inactividad de la enzima. Las enfermedades complejas como la obesidad y la DT2 provocan un estado proinflamatorio que genera un gran estrés oxidativo crónico. De manera que la asociación entre los alelos de PON1 y el perfil metabólico, está ampliamente modulado por estas condiciones patológicas. Por nuestra parte, hemos encontrado que en población obesa el genotipo RR está asociado a menores cifras de tensión arterial sistólica, mayor colesterol-HDL y menores de cLDL y relación CT/HDL, en comparación con los individuos obesos portadores del alelo Q, ajustado por edad, género y actividad física. Nus M et al, (2007) encontraron que los individuos con alelo Q tienen el mayor porcentaje de partículas LDL-ox que los portadores RR, lo que provoca que tengan una menor actividad arilesterasa, siendo más susceptibles al estrés oxidativo que los portadores RR. Aviram M et al, (2000) encontraron que los portadores del alelo Q tienen mayor capacidad de protección frente a la oxidación de las partículas de

LDL y HDL, en este caso ese comportamiento lo vemos en los homocigotos RR, lo que demuestra que los polimorfismos de PON1 son altamente susceptibles a factores de riesgo cardiovascular. Estos datos también contrastan con los hallazgos realizados en población de alto riesgo cardiovascular por Carrasco EP quien detectó que en población con obesidad y diabetes, el polimorfismo Q192R no se asociaba con niveles de cHDL (Carrasco EP, 2011). Otros investigadores han sugerido que el efecto beneficioso del genotipo QQ sobre la protección de la oxidación de HDL y LDL puede ser anulada por factores ambientales relacionados con la actividad de la PON1 tales como el estrés oxidativo y las enfermedades crónicas como la DM2 y la obesidad (Cherki M et al, 2007).

#### **5.1.2.3.1.1 Interacciones gen\*ambiente de Q192R**

Se sabe que el estrés oxidativo tiene un gran impacto en la actividad de PON1, provocando la inactivación de la enzima. Los factores que disminuyen el estrés son por lo tanto, potencialmente capaces de mejorar la actividad de PON1. Se han identificado hábitos nutricionales y de estilo de vida, como moduladores de la enzima. Las variantes genéticas de PON1 y los factores ambientales y de estilo de vida pueden influenciar la concentración sanguínea y la actividad biológica de PON1. Entre los factores más reconocidos destacan la actividad física (Aneta Otocka-Kmiecik et al, 2009) y la dieta (Rantala et al, 2002; Tomas et al, 2001). Los resultados de los estudios son, a menudo, contradictorios y podrían depender del tiempo, la intensidad y la frecuencia de la actividad física.

En nuestro estudio se observó una interacción entre el genotipo PON1 y la actividad física, ya que los individuos que realizan baja actividad física y son homocigotos QQ, tienen menores niveles de cHDL, ajustado por género; mayores niveles de triglicéridos y una mayor relación CT/HDL, ajustados por género, edad e IMC, en comparación con individuos con actividad física baja portadores del alelo R. Así mismo se encontró una interacción entre la actividad física y el efecto del genotipo QQ sobre el síndrome metabólico (IDF), ya que aquellos individuos con baja actividad física y genotipo QQ tuvieron mayor riesgo de desarrollar tanto síndrome metabólico, como hipoalfalipoproteinemia e hipertensión arterial. Así mismo, encontramos que las mujeres con actividad física baja y genotipo 55L, tienen mayores niveles de colesterol total, comparadas con las mujeres homocigotas 55MM. En pacientes con SM se han encontrado bajos niveles de actividad de PON1 y concentraciones de lípidos peroxidados mayores comparados con sujetos sanos (Sentí M et al, 2007). Además encuentran que a mayor gravedad en el SM, mayor el empeoramiento progresivo del balance antioxidante/oxidante, lo cual es consistente con un aumento en el estrés oxidativo y la menor capacidad

enzimática de PON1. Es posible que esto se deba a que PON1 está *sobrerregulado* por un estilo de vida saludable, que incluye el consumo de antioxidantes (Rantala M et al, 2002), de “grasas buenas” y de ejercicio físico (Precourt LP et al, 2011), por lo que en individuos con baja actividad física, el efecto benéfico del alelo Q no se observa, reduciéndose la actividad de PON1, lo que correlaciona con la disminución en los niveles de cHDL y en el aumento de la relación CT/HDL.

#### 5.1.2.3.2 Polimorfismo Leu55Met

El síndrome metabólico es conocido por estar asociado a un estado pro-oxidante y pro-inflamatorio. Más aún, el estrés oxidativo se considera que juega un papel definitorio en la fisiopatología del SM. En nuestro estudio no se encontraron diferencias entre el cHDL y el genotipo Leu55Met. Sin embargo se observó que el genotipo LL, está asociado con diversos componentes del SM. Sentí y colegas, observaron una disminución progresiva en la actividad de paraoxonasa a medida que se incrementaban los componentes del síndrome, por lo que sugirieron que la mayor gravedad del SM, se asocia con un incremento en el estrés oxidativo que inactiva la función de PON1 (Sentí M et al, 2003), lo que luego confirmaron Blatter Garin et al, quienes encontraron una disminución en la relación LDL/Apo B, indicativa de la presencia de lipoproteínas pequeñas, densas, oxidadas y proaterogénicas (Blatter Garin et al, 2005). Los individuos homocigotos LL tienen niveles de tensión arterial diastólica y triglicéridos mayores, así como mayor riesgo de hipercolesterolemia (ajustado por edad, actividad física e IMC), de disglucemia (criterio ATP-III) (ajustado por género, IMC y tabaquismo), HTA (ajustado por edad, IMC e ingesta de alcohol), y de síndrome metabólico (ATP-III), al ajustar por consumo de AGS y actividad física, comparados con los portadores del alelo MM y ML. Este riesgo es alelo dependiente, ya que cuando los individuos son homocigotos LL, el riesgo es mayor que cuando solo portan un alelo. Martinelli N et al (2012), encontraron un daño substancial en la actividad de PON1 en pacientes con síndrome metabólico; y propusieron un nuevo marcador de la concentración de PON1 por medio de la actividad de DEPCyMasa, ya que este no se altera en función del genotipo ni es estimulado por la unión con HDL (Gaidukov L et al, 2007). Y concluyen que una baja actividad DEPCyMasa, que representa una baja concentración de PON1, es característica del SM, independientemente de la concentración de HDL; ya que no sólo es importante considerar la cantidad, sino también la calidad de HDL, que estaría reflejada, al menos en parte, por la concentración/actividad de PON1. Tal vez esta sea una posible explicación de porqué no observemos en nuestra muestra, asociación con los niveles de HDL. Incluso se propone que PON1 sea considerado como un marcador potencial de la

calidad de HDL, ya que está vinculado a las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de las HDL (Martinelli N et al, 2012).

#### 5.1.2.3.3 Interacciones gen\*gen entre Leu55Met y Gln192Arg

Nus M et al (2007) encontraron que los niveles séricos de colesterol total, cHDL y cLDL y la actividad arilesterasa dependían de la interacción de los polimorfismos L55M y Q192R de PON1, aunque concluyen que es el Q192R el que más se asocia con el estado antioxidante. En nuestro estudio, encontramos que cuando los individuos portan el genotipo 55LL y el 192QQ de PON1, tienen más riesgo de hipertensión arterial (ATP-III/IDF) que por separado, ajustadas por género, edad, IMC, consumo de AGS y consumo de alcohol. Así como un mayor riesgo de hipercolesterolemia (>200mg/dl) ajustado por edad, comparados con los portadores de los alelos individualmente. No se encontró interacción con ningún componente de la dieta ni con la actividad física. Así mismo, se observa un riesgo mayor de síndrome metabólico (ATP-II), ajustado por consumo de AGS y actividad física, aunque muy similar al que se encuentra para los individuos que solo son portadores del genotipo LL.

### 5.1.3 DISCUSIÓN DEL ESTUDIO DE LOS SABORES

#### 5.1.3.1 LAS PREFERENCIAS DE SABORES, DE ALIMENTOS Y SU ASOCIACIÓN CON EL PERFIL METABÓLICO

El sabor afecta a las preferencias de alimentos, lo que tiene influencia directa en la conducta alimentaria; por tal motivo se estudiaron para la población de OBENUTIC las **preferencias de sabores**, y encontramos que a las mujeres les desagrada más el amargo, el picante y al ácido que a los hombres. No se observaron diferencias en las preferencias al sabor dulce y salado por género. Se ha especulado sobre el hecho de que el incremento en la sensibilidad del sabor amargo correlaciona con mayor agudeza al gusto en general; observándose mayor respuesta al dulce (De-Simone and Lyall, 2006; Duffy et al., 2004; Mennella et al., 2005), al salado (Bartoshuk et al., 1998), a la capsaicina y al etanol (Prescott and Swain-Campbell, 2000). Estas diferencias en la sensibilidad tendrían una influencia opuesta sobre la aceptación y la selección de los alimentos. Se cree que los catadores rechazan y evitan abiertamente alimentos con fuerte sabor amargo, mientras que los no-catadores preferirían consumir dichos alimentos. En cuanto a las **preferencias alimentarias** en función del género, se observó que a las mujeres les desagradan



más que a los hombres la leche entera, yogurt entero, carne roja y los picantes. De manera que tienen mayor preferencia por la leche y el yogurt desnatados, el queso fresco, el pan blanco/integral, las judías verdes/guisantes, las crucíferas, las alcachofas/espinacas y las especias. Estas diferencias sólo se ven en el grupo de individuos no obesos (IMC<30), lo cual concuerda con estudios que asocian positivamente el IMC con el consumo de una dieta caracterizada por ingestas altas de carnes, huevos, grasas y azúcar (Cox DN et al, 1999) mientras que patrones dietéticos con un consumo alto de vegetales, legumbres, o frutas y granos se asocian negativamente al IMC (Simchen U et al, 2006). Posteriormente, comprobamos si las preferencias tenían correlación con el consumo de alimentos, y encontramos que la preferencia de leche, tanto entera como desnatada, yogurt entero y desnatado, carne roja, queso fresco, pan blanco y algunas verduras, judías/guisantes, col/brócoli y espinaca/acetaga/alcachofa, correlacionaron positivamente con el consumo, siendo los individuos que más gustaban de su sabor los que más lo consumían. La preferencia por el dulce no correlaciona con el consumo ni de azúcar ni de dulces/helados, ni en hombres ni en mujeres, probablemente debido a patrones de restricción, con lo que evitarían intencionalmente ciertos alimentos para controlar el peso (Tepper BJ et al, 2002; Grimm ER and Steinle N, 2011). Posteriormente, observamos si las preferencias estaban asociadas con el perfil metabólico y encontramos que los individuos con mayor agrado por la carne pesan menos pero tienen mayor frecuencia cardíaca y mayor % de grasa corporal que a quienes les desagrada, y aquellos que prefieren las verduras (judías, guisantes, alcachofas, espinacas, acetagas) tienen menor peso, menor IMC, menor CC, menor ICA y menor TAS que aquellos a quienes les disgusta del todo, lo cual coincide con múltiples estudios en distintas poblaciones alrededor del mundo (Rossi et al, 2007; Panagiotakos et al, 2007; Shubair et al, 2005; Schroder et al, 2004).

### 5.1.3.2 DISCUSIÓN DE LA PERCEPCIÓN DE SABORES

#### 5.1.3.2.1 Percepción del sabor amargo y consumo de alimentos y su asociación con el perfil metabólico

La percepción de los compuestos sintéticos feniltiocarbamida (PTC) y propiltiouracil-6-n (PROP) es una habilidad heredada. Algunas pruebas muestran que alrededor del 30% de los individuos son no-catadores y el resto perciben de moderado a intensamente (Fox AL, 1932). La prevalencia de supercatadores en nuestro estudio coincide con lo descrito en la literatura (25%), hay más no catadores de lo reportado y menos catadores moderados. Hay más mujeres SC

para PROP que hombres, lo que coincide con datos publicados por Goldstein G et al (2007). Se cree que los catadores rechazan y evitan abiertamente alimentos con fuerte sabor amargo, mientras que los no catadores preferirían consumir dichos alimentos. Nosotros encontramos que aquellos pacientes que percibían como más intensa la concentración mayor de PROP, consumían más batido de soja, pescado a la plancha, espinaca/alcachofa/acelga, calabacín, judías verdes, zanahoria y espárragos, kiwi y piña; en cambio consumían menos alimentos ricos en HC como galletas de chocolate, magdalena, tartas y pan de molde, y menos carnes como cordero, cerdo, ternera, hígado, chorizo/salchichón, salchicha/longaniza, morcilla y bacon, así como menos cerveza, lo que discrepa en cierta medida con datos publicados por Drewnowsky A et al (1999) y Dinehart ME et al, (2006). No hubo diferencias entre hombres y mujeres. Los individuos SC para PROP tuvieron un consumo significativamente mayor de todas las verduras, sean éstas amargas o no, en cambio no hubo diferencias en relación al consumo semanal de bebidas amargas (cerveza, vino tinto, café y té sin azúcar y tónica) entre la población en función de su estatus de catador PROP, lo que coincide con algunos reportes donde no encuentran relación entre el estatus de percepción y la aceptación por algunas verduras amargas (brócoli/espinaca) (Turnbull, B. & Matisoo-Smith, 2002; Anliker JA et al, 1991, Drewnowsky A et al, 2007). Si analizamos estratificando a la población por IMC y SM-ATP-III, vemos que el mayor consumo de todas las verduras está dado en los individuos que no tienen ni obesidad ni síndrome metabólico. En cambio, observamos que en aquellos individuos con obesidad ( $IMC \geq 30$ ) los NC consumen más carne roja, mayor cantidad de bebidas amargas y menos sodas en comparación con los SC. Los estudios que muestran una relación entre el estatus de percepción al amargo y el IMC son contradictorios, por un lado hay los que apoyan esta relación en mujeres, y por otro lado, los que no encuentran tal asociación (Drewnowsky A et al, 2007; Kaminski LC et al, 2000; Timpson NJ et al, 2005; Yackinous CA, Guinard JX, 2002) o los que reportan una relación modesta entre un IMC mayor en los NC y un menor IMC en los SC (Goldstein GL et al, 2005; Tepper BJ et al, 2008; Tepper BJ et al, 2002; Tepper BJ, 1999). La falta de concordancia entre los estudios, sugiere que la relación entre la capacidad de percibir el sabor amargo/PROP y la percepción y el gusto por alimentos amargos y con otros sabores fuertes, es compleja y no está completamente clara (Tepper BJ et al, 2009), aunque en nuestra muestra coincide en que aquellos SC para PROP tienen un mejor patrón de alimentación comparados con los NC.

### 5.1.3.2.2 Percepción al amargo, consumo de alimentos y su asociación con el síndrome metabólico y componentes individuales relacionados

Hay pocos estudios que muestren asociaciones entre el estatus PROP y el riesgo de enfermedad cardiovascular y factores de riesgo asociados. Drewnowski A (2007) no encontró asociación entre el estatus PROP y el perfil de lípidos en mujeres con cáncer de mama. En nuestra muestra encontramos que los individuos NC tienen los niveles más altos de índice cintura-cadera (ICC), glucosa y CT en comparación con los SC; lo que concuerda con datos preliminares de un estudio en mujeres de edad avanzada que mostraron que las mujeres no catadoras tenían un perfil de lípidos menos conveniente que las supercatadoras (Duffy VB et al, 2004).

Aunque en nuestra muestra encontramos pocas asociaciones entre el estatus de percepción PTC con las preferencias y el consumo de alimentos, observamos en la población total que los hombres SC para PTC, tienen mayor circunferencia de cintura, mayor índice cintura-altura, mayores niveles de triglicéridos y menores niveles de colesterol HDL comparados con los NC. En la población con sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ), se encontró que los individuos SC PTC, tienen valores más altos para peso, IMC, CC, CCA, ICC, ICA, TAD, FC, % de grasa y nivel de grasa visceral, en comparación con los NC. También se encontró que los SC para PTC tienen mayores cifras de glucosa, triglicéridos y relación CT/cHDL, y menores de colesterol HDL comparados con los NC. Numerosos autores han reportado que a mayor sensibilidad por el sabor amargo, habría un consumo menor de verduras crucíferas, como el brócoli, espinacas, col, etc., que provocarían ingestas bajas de fibra y antioxidantes, generando efectos deletéreos sobre la salud, así como un aumento en la ingesta de alimentos ricos en azúcares y grasas (Yackinous CA & Guinard JX, 2002) provocando un aumento en el IMC. Las mujeres con sobrepeso supercatadoras para PTC, también muestran niveles significativamente más elevados de peso corporal, IMC, circunferencia de cintura y de cadera, ICA, porcentaje de masa grasa y nivel de grasa visceral, en comparación con las mujeres NC, estos datos coinciden con los recientemente publicados por Sotos-Prieto 2012, quien encontró mayor peso corporal en los SC y estaría en desacuerdo con lo reportado por Tepper (2008) y Feeney E et al (2011), quienes encontraron que los NC tienen un mayor IMC comparados con los catadores moderados y los supercatadores y por Duffy (2004) quien encontró que las mujeres NC tuvieron un perfil de lípidos menos deseable que las mujeres SC. Estas diferencias en los estudios podrían atribuirse a otros factores que afectan el comportamiento alimentario y el perfil metabólico, tales como patrones de restricción dietética (Tepper BJ et al, 2002). No se encontró asociación con

diabetes, hipercolesterolemia, hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia y el estatus de catador para PROP para la población en su conjunto. Sin embargo al estratificar a la población por la presencia de obesidad, encontramos una asociación entre los obesos NC para PROP y la diabetes (OR=4.4, IC 1.19-16, p=0.021), aunque al ajustar por los diferentes factores de confusión se pierde la significación, seguramente por el pequeño tamaño de muestra. Lo mismo sucede para el SM, hay una mayor proporción de obesos NC para PROP con SM (OR=2.16 IC .94-4.9, p=0.057).

#### **5.1.3.2.3 Percepción al amargo, genotipo P49A del gen TAS2R38 y consumo de alcohol**

Se ha asociado el estatus de percepción al sabor amargo con la cantidad de alcohol consumido, se piensa que la mayor sensibilidad al PROP influencia la sensación oral del alcohol. En nuestra muestra encontramos que los individuos NC de la población general, consumen más alcohol entre semana, durante el fin de semana y en consumo por día ponderado, comparados con los CM y con los SC para PROP, lo cual está en concordancia con los datos publicados por varios estudios (Duffy et al, 2004; Lanier et al, 2004; Pickering et al, 2004), quienes encontraron que aquellos individuos que perciben PROP como más amargo también percibían el etanol, la cerveza, el whisky y el vino tinto como más amargos o irritantes. Lanier (2005) encontró que los NC no solo perciben al whisky como menos amargo, sino como más dulce que los SC, lo cual estaría de acuerdo con nuestros resultados. Los SC podrían tener una aversión sensorial inherente a consumir bebidas alcohólicas con altos niveles de etanol y un pronunciado olor a alcohol. En adultos jóvenes se encontró que los SC para PROP reportaron consumir menos frecuentemente bebidas alcohólicas que los NC. En comparación con los catadores, los no catadores tienen menos papilas gustativas en la lengua anterior (papilas fungiformes) y experimentan menos sensaciones negativas (amargura) y más positivas (dulzura) del alcohol (Duffy et al, 2004). También observamos en aquellos individuos con síndrome metabólico, una asociación lineal entre el estatus catador y el consumo de alcohol. Los NC para PROP, consumen significativamente más alcohol (gramos/día) que los CM y los SC (tanto entre semana como en fin de semana). Se ha sugerido que la amargura del etanol podría ser un medio de evitar un consumo excesivo del mismo (Bachmanov AA et al, 2003). En cuanto al tipo de bebidas alcohólicas (gramos/alcohol), encontramos que los NC para PROP consumen más cerveza y cava que los supercatadores, tanto entre semana como en fin de semana en la población total. En cuanto al consumo de alcohol en la población con obesidad, se observa que aquellos individuos NC, consumen más vino tinto y más cerveza que los obesos que son SC para PROP. No

se encontraron estudios para comparar el consumo de alcohol en función del estatus de percepción al amargo en población con SM u obesidad, por lo que nuestros resultados aportan valiosa información al respecto. En relación al genotipo del gen TAS2R38 y el consumo de alcohol, encontramos que los portadores del alelo Ala (no catadores) con sobrepeso y obesidad consumen más vino tinto, en comparación con los homocigotos G, al analizar el consumo por género, vemos que las mujeres obesas con genotipo AlaAla, consumen más alcohol entre semana, en forma de vino tinto y cava, lo que estaría parcialmente de acuerdo con Duffy VB et al (2004) quienes encontraron que el genotipo sirve como un sustituto adecuado de la sensibilidad al PROP en la predicción de la ingesta de alcohol, aunque admiten que la percepción a PROP excede la capacidad del genotipo de predecirla, según nuestros resultados, el estatus de catador PROP predice mejor el consumo de alcohol en comparación con el genotipo de P49A del gen TAS2R38.

#### **5.1.3.2.4 Percepción al sabor amargo, polimorfismo A49P del gen TAS2R38 (receptor del sabor amargo) y su asociación con el síndrome metabólico y componentes individuales relacionados**

Se observa claramente cómo el genotipo CC identifica al 86.3% de los individuos catadores para PROP, mientras que solo el 13.7% de individuos homocigotos para C son no catadores. Tal y como se describe en la literatura (Bufe B et al, 2005), existe una asociación entre ser portador del alelo C y tener mayor sensibilidad al sabor amargo, tanto para PROP como para PTC (Tepper BJ et al, 2009). Se encontró una asociación significativa entre ser portador del alelo C del gen TAS2R38 y ser catador para PROP, así como para PTC, por lo que se puede decir que el fenotipo PROP/PTC y el genotipo CC (49P) proveen información muy similar sobre el estatus de percepción al amargo, tanto en nuestra muestra como en la mayoría de los estudios publicados (Tepper BJ et al, 2009). En cuanto al consumo de alimentos de acuerdo al genotipo, encontramos que las mujeres heterocigotas al alelo C (catadoras) consumen menos carnes (rojas/blancas), menos verduras, huevo, embutidos y vísceras, pescados y mariscos y sodas, en comparación con los portadores del alelo G. Estos datos coinciden con lo publicado por diversos autores quienes encuentran un consumo menor de vegetales y frutas en aquellos individuos catadores al amargo (Drewnowsky A et al, 1999; Dinehart ME et al, 2006).

En cuanto a la asociación entre el genotipo y los componentes del síndrome metabólico, encontramos una mayor proporción de individuos con disglucemia que portan el alelo G (no catadores) (21% vs 10%, OR=2.0 IC .934-4.6, p=0.056)

comparados con los portadores del genotipo CC. Al ajustar por edad e IMC se observa una OR=3.2 (IC 1.11-9.2 p=0.031), es decir, que el ser portador del alelo G aumenta el riesgo de disglucemia. Estos datos coinciden con lo publicado en el estudio de Timpson NJ (2005), el cual encontró un riesgo marginal de diabetes en aquellas mujeres con el haplotipo no catador (alelo G) para el gen TAS2R38, que correlaciona altamente con el estatus de percepción al amargo. No se encontraron diferencias significativas entre el estatus de percepción de PROP en relación al SM, aunque sí se observó una tendencia a que haya una mayor proporción de individuos NC, sin diferencias por género, lo cual coincide con que los NC tuvieron un consumo mayor de energía total (Kcal/d), proteínas (g/d) y AGS (g/d), comparados con los SC, además se encontró que el 71.3% de los que portan el alelo G tienen una adherencia alta a la DM vs el 28.7%. Estos datos contrastan con Feeney E et al, (2011) quienes publicaron que la percepción del sabor se asoció con el IMC en mujeres; los no catadores tuvieron un mayor índice de masa corporal que los catadores moderados o super catadores, y coinciden en que en las mujeres, la variante Ala del gen TAS2R38, se asoció con un patrón de ingesta de nutrientes indicativa de una alimentación sana.

En cuanto a la percepción de PTC, se encontró que todos los hombres con cHDL bajo fueron SC, lo cual coincide con que un alto porcentaje de los individuos con hipoalfalipoproteinemia son portadores de al menos un alelo C (catadores) del gen TAS2R38, en comparación con solo el 12.8% de los que portan alelo G (OR=2.58). De la misma manera, encontramos una mayor proporción de hombres con hipertrigliceridemia que son SC para el PTC, en comparación con los NC. No se encontraron estudios publicados para poder comparar nuestros hallazgos. Además se encontró una mayor proporción de hombres con sobrepeso que tienen síndrome metabólico y que son SC para PTC, en comparación con los hombres NC con sobrepeso. Tampoco se encontraron artículos publicados para contrastar nuestros resultados. No se encontró asociación entre el genotipo de TAS2R38 y síndrome metabólico por ninguno de los criterios en esta población.

#### **5.1.3.2.5 Percepción del sabor dulce y consumo de alimentos y su asociación con el perfil metabólico**

A diferencia del sabor amargo, las sustancias dulces se perciben como agradables. A lo largo de la evolución, la dulzura ha tenido un papel importante en la nutrición humana, ayudando a orientar el comportamiento alimentario hacia alimentos que aportan energía y nutrientes esenciales. Las preferencias por la dulzura están bajo control genético parcial, y podría contribuir a las diferencias individuales en la ingesta dietética de alimentos dulces (Mainland JD & Matsunami H, 2009). El

receptor del sabor dulce es codificado por los genes de la familia de receptores 1 del gusto (TAS1R1) (Liao & Schultz, 2003).

En los humanos hay grandes diferencias interindividuales en el umbral de detección del sabor dulce (Blakeslee y Salmon, 1935; Henkin y Shallenberger, 1970). En nuestra muestra se encontró que los hombres perciben como más intensa la concentración más alta de sacarosa -D1/400mM que las mujeres. Hay más mujeres NC que hombres. Sabemos que la preferencia por alimentos dulces es un rasgo poligénico y multifactorial (Keskitalo et al., 2007). En población general, en cuanto al consumo de alimentos dulces como frutas, bollería y repostería, se encontró que los hombres catadores consumen más plátano y rosquilletas que los no catadores. En las mujeres solo encontramos que las catadoras consumían más naranja, te con azúcar y mermelada/miel en comparación con las NC. Si analizamos el consumo de fruta en forma categórica vemos que hay una mayor proporción de individuos NC que tienen un consumo bajo de fruta en comparación con los C (60% vs 45%, OR 1.23, IC 1.0-1.45,  $p=0.011$ ). En cuanto a la composición nutricional de la dieta, vemos independientemente del IMC, los SC consumen significativamente más calorías, más lípidos, más AGS y más fibra, que los NC. Se ha sugerido que los individuos obesos percibirían el sabor dulce como menos intenso que los individuos con peso normal, sino que además preferirían más los alimentos dulces (Bartoshuk LM et al, 2006). Esto no se ha visto en nuestra muestra, ya que los individuos con sobrepeso, se comportan igual que la población general, los SC al dulce tienen un consumo significativamente mayor de calorías por día, más lípidos, ácidos grasos saturados, poliinsaturados y monoinsaturados y más fibra, en comparación con los no catadores. Por su parte, los individuos con obesidad SC al dulce, tienen un consumo mayor de leche entera, patata frita y refresco de naranja, comparados con los NC; mientras que los obesos NC tienen un consumo mayor de carne de cerdo, jamón serrano, chorizo/salchichón, café sin azúcar, azúcar y aceitunas, en comparación con los SC, lo que coincidiría con Felsted J (2007) quien muestra que sujetos con IMC alto gustan menos de comer alimentos dulces, comparados con sujetos con menor IMC, mientras que otros trabajos no muestran diferencias en la percepción del sabor dulce en grupos con diferente IMC (Grinker J. 1978; Anderson GH, 1995). Las relaciones entre la masa corporal y la percepción de la sacarosa se han descrito, siempre que los alimentos dulces contienen grasa. Por lo tanto, la obesidad se ha asociado con dietas que contienen altos niveles, tanto de azúcares como de grasas (Drewnowski A et al, 1982; Simchen U et al, 2006). La preferencia por la grasa podría tener una mayor influencia sobre la masa corporal que la percepción o preferencia por el dulce, por ej., las mujeres obesas prefieren alimentos menos dulces pero altos en grasa, comparadas con mujeres con

normopeso (Drewnowski A et al, 1985). La preferencia por la grasa y lo dulce, van de la mano en las personas obesas (Bartoshuk LM et al, 2007).

### 5.1.3.3 Percepción del sabor dulce y perfil metabólico

Se ha reportado que la percepción del sabor dulce está asociada inversamente con el IMC (Bartoshuk LM et al, 2006). En nuestra muestra, los individuos supercatadores al dulce se asociaron con mayor obesidad central, al presentar mayores niveles de circunferencia de cintura, índice cintura cadera, así como mayores niveles de glicemia y triglicéridos, y menor cHDL que aquellos no catadores. Pocos estudios han publicado asociaciones entre el umbral al sabor y el peso (Simchen U et al, 2006; Monneuse MO et al, 2008). En la población con sobrepeso encontramos que los SC al dulce tienen un peor perfil metabólico, con mayores niveles de edad, peso, CC, ICC, ICA, glicemia y menor cHDL, en comparación con los no catadores. No está muy claro si la respuesta hedónica aumentada a los alimentos dulces con grasa, podría relacionarse a una alteración en el umbral del gusto en la obesidad, y cómo cambios en los umbrales y respuestas hedónicas, podrían relacionarse con la ingesta alimentaria; aunque hay estudios que sugieren que la pérdida del gusto puede provocar directamente pérdida de peso (Woschnagg H et al, 2002).

#### 5.1.3.3.1 Percepción del sabor dulce, polimorfismo del gen TAS1R2 y su asociación con la dieta y el síndrome metabólico y sus componentes

No se encontró asociación entre la percepción al sabor dulce con hipertensión, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia. En relación a la diabetes, se encontró una mayor proporción de individuos SC (33%) con disglucemia (criterios IDF) en comparación con los NC (16.8%). Así mismo, se encontró que los individuos SC al dulce, tienen un riesgo mayor de tener síndrome metabólico (tanto por IDF como por ATP-III) (OR=2.15, IC 1.03-4.4, p=0.035 y OR=2.7, IC 1.2-5.9, p=0.012, ajustado por edad, respectivamente) en comparación con los individuos no catadores al dulce. Al analizarlo por género vemos que el riesgo solo se observa para los hombres.

Se ha reportado un nivel inusualmente alto de diversidad genética en el gen receptor del sabor dulce TAS1R2, lo que hace suponer que formas múltiples de TAS1R2 podrían haber evolucionado para percibir un gran número de sustancias dulces estructuralmente divergentes (Kim UK et al, 2006). En nuestra muestra se encontró una mayor proporción de individuos catadores al sabor dulce que portan



al menos 1 alelo C, en comparación con los homocigotos al alelo T (63 vs 37%, OR 1.7, IC 1.05-2.7,  $p=0.028$ ). Al analizar la media de percepción del dulce comprobamos que son los homocigotos TT, los que perciben como menos intenso el sabor dulce que los otros genotipos, sin embargo, esta diferencia no es significativa.

Al evaluar si el síndrome metabólico tenía un efecto en la percepción del sabor dulce de acuerdo al genotipo de Ile191Val de TAS1R2, encontramos que los portadores homocigotos Val con síndrome metabólico, perciben al dulce como menos intenso, mientras que los que no tienen síndrome metabólico lo perciben más intenso. Una vez visto esto, en un modelo de regresión logística se comprobó una interacción entre el alelo Val de TAS1R2 y el síndrome metabólico (ATP-III) sobre la percepción del sabor dulce (OR=1.98, IC 1.18-3.32,  $p=0.009$ ), de manera que aquellos individuos con al menos un alelo C (Val), tienen mayor probabilidad de ser no catadores al sabor dulce, comparados con los portadores del genotipo TT, solamente si tienen síndrome metabólico. Fushan AA et al, (2009) estudió esta y otras variantes génicas y su relación con la sensibilidad a la sacarosa sin encontrar un efecto significativo; sin embargo, no tomó en consideración el potencial efecto confusor del IMC sobre la percepción al sabor dulce. Por lo tanto, nuestros resultados son muy valiosos dado que no se han encontrado a la fecha, datos publicados sobre el gen receptor del sabor y el síndrome metabólico.

Con el objeto de evaluar si la variante Ile191Val del gen TAS1R2 influenciaba el consumo de azúcares en individuos con sobrepeso y obesidad, Eny et al (2010) estudiaron 2 poblaciones como parte de los estudios *Toronto Nutrigenomics and Health Study* y el *Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes multicenter intervention study*, y encontraron que, aquellos pacientes con sobrepeso y obesidad portadores del alelo Val, consumieron menos azúcares (fruta) comparados con individuos homocigotos para el alelo Ile (Eny KM et al, 2010). Los resultados de este estudio fueron replicados en nuestra muestra, ya que tanto los hombres como las mujeres con sobrepeso, portadores del alelo Val, tuvieron un consumo menor de fruta (raciones/semana) en comparación con los individuos homocigotos Ile; además de un menor consumo de energía (Kcal/día), ácidos grasos saturados y fibra. Así mismo, encontramos que los portadores del alelo Val con síndrome metabólico, consumen más raciones de lácteos (13 vs 7) y menos de fruta (15 vs 31) comparados con los homocigotos Ile. En los hombres no se observa el mismo efecto. Al igual que Eny et al, en nuestra muestra no se observó ningún efecto del genotipo TAS1R2 sobre el consumo de macronutrientes en la población en su conjunto, sin embargo en los individuos con síndrome metabólico, se encontró que los hombres con alelo Val, consumen más hidratos de carbono

(como % de las calorías totales, y en forma de almidón, fructosa, sacarosa y fibra) y más cafeína que los individuos homocigotos lle, aunque las diferencias no alcanzan la significación estadística. Las mujeres con alelo Val, consumen menos calorías totales, lípidos totales (g/d), ácidos grasos saturados y poliinsaturados, pero más almidón y fibra, que las mujeres homocigotas lle. El mecanismo por el cual TAS1R2 afecta el consumo de azúcares, podría relacionarse con diferencias en la detección del sabor en la lengua, aunque también puede estar asociado a mecanismos postprandiales. Dado que TAS1R2 se expresa en el tracto gastrointestinal (Mace OJ et al, 2007; Young RL et al, 2009), páncreas (Nakagawa Y et al, 2009) e hipotálamo (Ren X et al, 2009), el receptor del sabor dulce podría actuar a través de estas vías regulando la ingesta alimentaria potencialmente a través de un mecanismo sensor de glucosa (Ren X et al, 2009). Será importante valorar la interacción entre el genotipo del receptor del sabor dulce y modificaciones dietéticas y de estilo de vida en poblaciones de alto riesgo cardiovascular, con el fin de disminuir el riesgo. En relación al perfil metabólico en función del genotipo de TAS1R2, se encontró que en población general, las mujeres con genotipo ValVal, tienen un peor perfil metabólico (mayor peso, IMC, CC, ICC, ICA, TAS, TAD, nivel de grasa visceral y triglicéridos) comparadas con las mujeres homocigotas al alelo T. Estos datos no coinciden con lo publicado por Eny et al, (2009) en la población de obesos, quienes no encontraron diferencias. Por otro lado, encontramos que el ser portador del genotipo ValVal, aumenta el riesgo de tener hipertrigliceridemia (OR=3.78, IC 1.41-10, p=0.008, ajustado por edad), obesidad central (ATP-III), (OR=2.68, IC 1.10-6, p=0.029, ajustado por edad y género); y síndrome metabólico (ATP-III) (OR=3.8, IC 1.39-10, p=0.009, ajustado por edad), en comparación con los portadores del genotipo llelle. Será necesario ampliar el tamaño de muestra para tener un mayor poder estadístico y replicar nuestros resultados en otras poblaciones.

#### **5.1.3.3.2 Percepción del sabor dulce, polimorfismo lle191Val del gen TAS1R2 y consumo de alcohol**

Los humanos perciben ciertas concentraciones de alcohol (etanol) como dulce (Scinska A et al, 2000). Registros electrofisiológicos indican que la aplicación lingual de etanol, activa las fibras neuronales sensibles al dulce en los nervios del gusto (Hellekant G et al, 1997; Sako N & Yamamoto T, 1999) y en las unidades de respuesta al dulce en los núcleos del *tractus solitarius* (Di Lorenzo PM et al, 1986; Lemon CH et al, 2004), y que esta actividad es bloqueada por la gurmarina, un antagonista periférico del sabor dulce (Lemon CH et al, 2004). Además de la activación de mecanismos periféricos del sabor dulce por el etanol, se ha comprobado que hay mecanismos centrales que determinan las respuestas tanto

al etanol como a los azúcares, e involucran sistemas de neurotransmisión cerebrales opioidérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos (Levine AS et al, 2003; Gosnell SR et al, 1989; George SR et al, 1991; Hubell CL et al, 1991; Pucilowski O et al, 1992; Fortuna JL, 2010). Nuestros resultados muestran que en la población general, los SC al dulce consumen significativamente más alcohol y más whisky entre semana (gr/alcohol) que los NC. En los individuos con sobrepeso y síndrome metabólico sucede el mismo fenómeno, un mayor consumo de alcohol entre semana en los SC comparados con los NC, las bebidas más consumidas por los SC fueron cerveza y whisky entre semana. En los obesos no se observan diferencias en el consumo. Nuestros resultados coinciden con los estudios que muestran que los humanos que gustan del dulce, son proclives a beber más alcohol (Yamamoto ME et al, 1991; Kampov-Polevoy AB et al, 1998; Kampov-Polevoy AB et al, 1997); los genes responsables de esta asociación aún están en estudio. Como hemos visto anteriormente, nuestros datos confirmaron la asociación entre el estatus de percepción al sabor amargo y el consumo de alcohol, ya que los individuos NC al PROP (portadores del alelo Ala /genotipo no catador) del gen TAS2R38, consumen más alcohol que los catadores, independientemente del IMC o de la presencia de síndrome metabólico; por otra parte, un estudio del receptor del sabor dulce TAS1R2, no mostró diferencias en el consumo de alcohol en función del genotipo, independientemente del IMC (Eny et al, 2010). Por nuestra parte, en la población general no encontramos diferencias en el consumo de alcohol y el polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2. Sin embargo, en los individuos con síndrome metabólico, los portadores del genotipo Val (catadores al dulce) tienen un consumo menor de alcohol (g/d) en comparación con los individuos homocigotos para T, tanto como consumo total, consumo entre semana, y consumo ponderado por día. Sin embargo, al analizar esta asociación por género, observamos que son las mujeres con genotipo Val y síndrome metabólico, las que tienen un consumo menor de alcohol (g/d) en comparación con las mujeres homocigotas para T; en los hombres se observan diferencias, pero no estadísticamente significativas. Las mujeres homocigotas para el alelo T, consumen más vino blanco, tinto y cerveza entre semana, que las portadoras del alelo Val. Esta sería la primera vez que se asocia el polimorfismo Ile191Val del gen receptor del sabor dulce TAS1R2 con el consumo de alcohol en población con síndrome metabólico.

#### **5.1.3.4 Percepción del sabor umami y consumo de alimentos y su asociación con síndrome metabólico**

La variabilidad en la percepción del sabor umami en los humanos ha sido poco estudiada. Lo que se sabe es que existe una capacidad reducida para percibir el

umami, la heredabilidad de este rasgo se desconoce (Kim et al., 2004). En nuestra población no se encontraron diferencias en la percepción del sabor entre hombres y mujeres para ninguna de las concentraciones. Hay más mujeres SC que hombres. En adultos sanos, se ha descrito una mayor capacidad de saborear el umami asociada a mayor preferencia por proteínas (Luscombe-Marsh ND et al, 2008). En nuestra muestra, en población general vemos que los SC prefieren los alimentos ricos en proteína, sal y grasa (frutos secos, mayonesa, mantequilla, aceite de oliva, embutidos curados, quesos curados, mariscos, pescados, carnes rojas y huevo), esto coincide con el consumo, ya que son los catadores, los que consumen más ácidos grasos saturados, ácidos grasos *trans* y más sacarosa en comparación con los no catadores. La percepción al umami podría estar relacionada con el peso corporal. Por lo que vimos el comportamiento de las preferencias de acuerdo al IMC, y encontramos que en los hombres con sobrepeso, los NC prefieren más el consumo de huevo, mayonesa y picantes, mientras que son los SC los que prefieren más el sabor salado. En las mujeres con sobrepeso las NC prefieren consumir más leche entera y chocolate, y prefieren el sabor dulce. En cuanto a su consumo dietético vemos que los individuos catadores con sobrepeso, consumen más energía por día, más proteínas y lípidos (g/d), AGS y AGPI, en comparación con los NC al sabor umami, lo que coincide con Cox DN et al, (1999) quienes encontraron que los obesos podrían tener la sensibilidad y preferencias por el salado, o ambos, alterando su comportamiento alimentario al consumir más energía en alimentos salados. En cuanto a los hombres con obesidad, los SC prefieren consumir quesos y embutidos curados, picantes, así como el sabor picante. En las mujeres obesas no se encontraron diferencias. Se sabe que el glutamato monosódico aumenta la palatabilidad de los alimentos; por lo tanto, es interesante especular si el aumento en la detección o mayor intensidad, o ambos sobre la percepción del umami, podrían asociarse con sobrepeso, obesidad o síndrome metabólico. En nuestro estudio, encontramos que los individuos con SM y no catadores, tienen una adherencia significativamente menor a la dieta mediterránea que los catadores al sabor umami ( $6.6 \pm 1.8$  vs  $8.8 \pm 2.2$ ,  $p=0.001$ ); en relación a esto Keskitalo K, 2008, reportó que el IMC correlacionaba con las preferencias por alimentos salados y con grasa, mientras que Pasquet P (2007), encontró que los umbrales de percepción al salado eran menores en niños y adolescentes obesos. En individuos con síndrome metabólico la percepción al sabor umami además de asociarse con la mayor TAS y % de masa grasa, al igual que en la población general, se asocia con mayores niveles de triglicéridos y relación CT/HDL, siendo los no catadores los que tienen mayores niveles en comparación con los supercatadores, probablemente porque como hemos visto, son éstos los que tienen una mayor preferencia por alimentos dulces y azucarados y los que menor adherencia tienen a la dieta mediterránea. Al calcular el riesgo de

obesidad central en función del estatus de catador al umami, se encontró que los hombres no catadores tienen un mayor riesgo de tener obesidad central en comparación con los supercatadores (OR=3.17 IC 1.07-9,  $p=0.033$ ), así como un mayor riesgo de ser obesos ( $IMC \geq 30$ ), aunque esta diferencia no alcanza a ser significativa. En relación al consumo de alcohol, encontramos que los hombres SC al umami con síndrome metabólico, tienen un consumo mucho mayor de alcohol durante el fin de semana, en comparación con los NC. En cuanto a la percepción del umami y el genotipo de TAS2R38, encontramos que el ser portador del alelo Ala (genotipo no catador), se asocia a una mayor probabilidad de ser no catador para el sabor umami en individuos con sobrepeso (OR= 2.79, IC 1.14-6.8,  $p=0.021$ ) en comparación con los portadores del genotipo Pro.

#### **5.1.3.5 Percepción del sabor ácido y consumo de alimentos y su asociación con síndrome metabólico**

Mientras que los alimentos ligeramente ácidos son apetecibles para muchos animales (Kim et al., 2004), la mayoría de los mamíferos rechaza fuertes estímulos ácidos, y se cree que la percepción del gusto ácido puede ayudar a prevenir el consumo de alimentos en mal estado, o servir como un indicador de la madurez de la fruta (DeSimone et al., 2001; Kim et al., 2004; Kinnamon and Margolskee, 1996; Lindemann, 2001). Se ha sugerido una fuerte heredabilidad de la sensibilidad al sabor ácido (Wise et al., 2007). En nuestra población, se observa que las mujeres perciben más que los hombres, las 3 concentraciones más altas. Hay una alta prevalencia de supercatadores y una baja de no catadores. Las mujeres SC son más del doble de los hombres SC. Las mujeres supercatadoras tuvieron un mayor consumo de leche semi/desnatada, champiñones y pescado a la plancha y un menor consumo de nueces, ensaimadas y donuts, patatas fritas y rosquilletas, carne de cerdo, chorizo/salchichón, salchicha/longaniza y pescado frito y aceitunas, comparadas con las NC. Por su parte, los hombres supercatadores consumieron menos lechuga, zanahoria cruda, judías verdes, naranja, piña, zumo de naranja, aceite de oliva extravirgen, jamón york y vino tinto; y solamente se observó mayor consumo de leche entera ( $p < 0.05$ ), comparados con los NC. En población con sobrepeso, los hombres catadores consumen más calorías por día, más lípidos, y más ácidos grasos de todos los tipos, en comparación con los hombres no catadores. Las mujeres NC consumen más calorías. Los no catadores los que tienen un peor perfil metabólico (peso, IMC, CC, ICC, % grasa), en comparación con los supercatadores al sabor ácido, además de que también son los que consumen más carne y huevo, quizás por eso hayamos encontrado una mayor proporción de mujeres no catadoras con hipercolesterolemia, en comparación con las supercatadoras. En el caso de los

hombres no catadores tenían mayor riesgo de sobrepeso y obesidad comparados con los supercatadores. También se encontró una mayor proporción de hombres no catadores, con diabetes (ADA) y disglucemia (IDF) comparado con los supercatadores. En población general, se observó que los no catadores tienen más riesgo de disglucemia (ATP-III) que los supercatadores; ajustado por edad. Y finalmente, observamos una tendencia a que los hombres no catadores tuvieran más síndrome metabólico (por ambos criterios), en comparación con los supercatadores, aunque esta asociación no alcanzó la significación estadística. No se encontraron datos publicados para poder comparar nuestros resultados. En población general, tanto los hombres como las mujeres NC al ácido, consumen más alcohol (gr/alcohol) que los SC. En los hombres con SM se encontró un mayor consumo de vino tinto en los SC, comparados con los NC, pero en las mujeres permaneció muy alto el consumo en aquellas NC en comparación con las SC, lo mismo lo observamos para el sabor amargo, los NC eran los que tenían el mayor consumo de alcohol. Y contrario a lo que sucede con el dulce, ya que los catadores son los que más gustan y consumen alcohol. Se han propuesto a los receptores potenciales transitorios (TRP) de los canales iónicos como los posibles receptores del sabor ácido (PKD2L1 y PKD1L3) (Huang et al, 2006; Ishimaru et al, 2006; Lopez Jimenez et al, 2006 ). Ambos receptores, contienen SNPs de codificación, y es posible que algunos de ellos afecten la percepción del gusto ácido; pero la posible relación entre los polimorfismos en estos genes, la percepción del sabor ácido y las elecciones alimentarias, hasta donde sabemos, no está explorada. De manera que a pesar de que el gen receptor del sabor dulce TAS1R2 no es específico de la percepción sabor ácido encontramos una asociación entre ser homocigoto al alelo Val y el ser supercatador para el ácido solo en los individuos con síndrome metabólico (70% eran supercatadores, en comparación con el 10% que fueron NC). Además, el 66.7% de los NC fueron homocigotos IleIle ( $p=0.004$ ).

#### **5.1.3.6 Percepción del sabor salado y consumo de alimentos y su asociación con síndrome metabólico**

En los seres humanos, la variabilidad en las respuestas a estímulos salados se ha estudiado durante décadas, pero aún no se ha descubierto una relación genética directa con la percepción al sabor salado. Si bien esto puede indicar un componente hereditario, la exposición ambiental al NaCl probablemente influya de manera importante en la variabilidad observada en la percepción del sabor salado (Cristal y Bernstein, 1995; Pittman y Contreras, 2002; Stein et al, 1996; Wise et al, 2007). Las mujeres perciben como más intensas las dos concentraciones más altas. Hay una alta prevalencia de supercatadores y una baja de no catadores. Las mujeres SC son el doble de los hombres SC.

En población general, las mujeres no catadoras solo consumen más lácteos y pescados y mariscos, en comparación con las mujeres supercatadoras. En cuanto a la composición de la dieta no se observan diferencias. Los hombres no catadores solo consumieron más aceite de oliva que los SC, por otra parte, los catadores moderados son los que tienen la ingesta más baja de energía de los 3 grupos. En la población con sobrepeso se observa que los catadores moderados tienen menor ingesta de energía, lípidos, AGS y AGM y fibra, en comparación con los NC y SC. Por su parte, los individuos con síndrome metabólico se comportan de manera distinta en relación a la ingesta de nutrientes, con respecto a la población general y con sobrepeso. Los SC consumen más energía, proteínas, lípidos, colesterol, AGS, AGPI y AGM, en comparación con los NC, lo cual coincide con el hecho de que son los SC los que tienen el peor perfil metabólico (mayor edad, peso, CC, ICC e ICA). Se observó un mayor consumo de alcohol entre los individuos NC al salado, al igual que con el amargo y el ácido, en ambos géneros. Los obesos adultos consumen más energía en la dieta proveniente de alimentos salados (Cox DN et al, 1999) lo que sugiere que una sensibilidad o afición, o ambos, puedan afectar su conducta alimentaria, dado que la mayoría de los pacientes con síndrome metabólico cursan con obesidad, este mecanismo podría explicar nuestros resultados.

Se encontró una mayor proporción de individuos no catadores con sobrepeso, en comparación con los catadores, aunque esta diferencia no alcanzó a ser significativa. También se observa una tendencia a que las mujeres no catadoras tengan obesidad central (IDF) en comparación con las catadoras. Recientemente se publicó que el IMC correlacionaba con las preferencias informadas de alimentos salados y grasos (Keskitalo K et al, 2008) y que los umbrales al salado fueron menores en niños y adolescentes obesos (Pasquet P et al, 2007). Donaldson encontró que a las mujeres con sobrepeso les gusta más el sabor salado que a las mujeres con peso normal u obesidad, y al contrario en hombres con sobrepeso. Se encontró una mayor proporción de hombres no catadores con diabetes (ATP-III), en comparación con los catadores. En la población en su conjunto se encontró que el 67% de los SC tienen síndrome metabólico, comparados con el 32% de los catadores moderados (OR=2.42 IC 1.29-4.5, p=0.005). Al desglosarlo por género, vemos que el 76% de los hombres con síndrome metabólico (ATP-III) son SC, en comparación con los que no tienen SM (36.9%) (OR=5.4 IC 1.82-16, p=0.001).

En relación a la asociación del genotipo TAS1R2, parece que el genotipo TT se asocia con el estatus de supercatador para el sabor salado. En relación al genotipo de P49A del gen TAS2R38, encontramos en los individuos con obesidad, una mayor proporción de individuos supercatadores, portadores de al menos un alelo

Ala (90.7%), en comparación con el 9.3% de homocigotos C (OR=5.2, IC 1.36-19, p=0.016).

#### **5.1.4 DISCUSIÓN DEL ESTUDIO DE LOS SABORES EN LA POBLACIÓN DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR (PREDIMED)**

La población del estudio PREDIMED se caracteriza por presentar un elevado riesgo cardiovascular puesto que se trata de individuos de edad avanzada (entre 54 y 88 años), bien diabéticos o con tres o más de los siguientes criterios: dislipemia, HTA, sobrepeso, antecedentes familiares de cardiopatía precoz o tabaquismo. Así pues, en esta población, la prevalencia de diabéticos, obesos, hipercolesterolémicos e hipertensos es elevada con respecto a población general (Gabriel R et al, 2008, Bertomeu V et al, 2008, Lahoz C et al, 2007). Se estudió una submuestra de pacientes de la cohorte para realizar el estudio de sabores y preferencias alimentarias.

##### **5.1.4.1 Preferencias de sabores, alimentos y adherencia a dieta mediterránea**

Se sabe que la percepción de sabores disminuye con la edad y es diferente entre hombres y mujeres. En esta población encontramos que a los hombres les gusta más el amargo y el picante que a las mujeres, igual que sucede en la población de OBENUTIC, el dulce a las mujeres les agrada más; el sabor ácido gusta ligeramente más a los hombres que a las mujeres y para el sabor salado no se observaron diferencias. En cuanto a las preferencias alimentarias se observó que los hombres tienen como sabor preferido las carnes rojas, quesos curados, lechugas, picante, cerveza, vino tinto, embutidos curados, limón/pomelo y zumo de naranja/pomelo, mientras que las mujeres tienen mayor preferencia por quesos frescos, el pan blanco/integral, cereales para el desayuno, yogurt desnatados, pescados blancos y azules, las judías verdes/guisantes, las crucíferas, las alcachofas/espinacas, naranja, salazones, café y las especias. Esto se refleja claramente en el consumo de alimentos, ya que como vimos anteriormente, son las mujeres las que tienen una mejor adherencia a la dieta mediterránea que los hombres. Estos resultados son muy similares a los encontrados en la muestra de pacientes de OBENUTIC.

La adherencia a la DM está inversamente asociada con factores de riesgo individuales pero sobretudo con la suma de ellos (Sánchez Tahina et al, 2008), así como a la incidencia de ECV en adultos sanos (Sofi F, 2009; Martínez-González MA et al, 2010; Buckland G et al, 2009). Por el contrario, una alta adherencia a la DM se asocia con un riesgo significativamente menor de tener SM en una población



con alto riesgo cardiovascular (Babió N et al, 2009). Las mujeres con mayor preferencia por el sabor amargo, se adhieren más a un patrón de dieta mediterránea que aquellas que perciben menos, lo cual difiere de lo encontrado en la población OBENUTIC, donde no hubo diferencias entre la preferencia por el sabor amargo y la adherencia a la DM. No se encontró relación entre las preferencias de los sabores dulce, picante, ácido y salado y la adherencia a la dieta mediterránea en esta submuestra de pacientes PREDIMED, al igual que en la población OBENUTIC.

#### **5.1.4.2 Percepción de sabores y adherencia a la dieta mediterránea**

Para el sabor amargo, la prevalencia de no catadores y catadores moderados para PROP coincide con lo descrito en la literatura (alrededor de 25% y 50%, respectivamente), mientras que hay más supercatadores de lo reportado (34.3%), datos que difieren de lo encontrado en la población OBENUTIC, donde hubo una mayor proporción de NC y un 25% de SC. En cuanto al PTC vemos una mayor proporción de supercatadores (40.8%) y una baja proporción de catadores moderados (31.8%), comparado con la literatura. Es decir, que al parecer en la población de mayor edad, como lo es la muestra de pacientes PREDIMED, tendríamos un mayor número de individuos con una mayor percepción al sabor amargo (SC), tanto de PROP como de PTC, en comparación con individuos de menor edad (muestra OBENUTIC). No hubo diferencias en la percepción del dulce y umami. En relación a los sabores ácido y salado, se nota una alta prevalencia de supercatadores y baja prevalencia de no catadores. No hubo diferencias significativas en función del género.

En general encontramos que los pacientes tienen una buena adherencia a la dieta mediterránea (DM) ( $9.33 \pm 1.2$ ), siendo ligeramente mayor en mujeres que en hombres, lo cual difiere de lo publicado por Carrasco-Espí (2011) quienes no encontraron diferencias. Múltiples estudios han demostrado que los niños y jóvenes han disminuido su apego a los patrones de DM (Van Diepen S et al, 2010; Bondia-Pons I et al, 2010; Sánchez-Benito JL et al, 2010; Kontogianni MD et al, 2008; Rodrigues SS et al, 2008).

Los individuos que se adhieren a los principios de una dieta tradicional mediterránea tienen una mayor calidad de vida y una esperanza de vida mayor, reduce la probabilidad de morir de enfermedad cardiovascular, cáncer, o cualquier otra causa (Sofi F et al, 2008). Este efecto se ha relacionado con el aceite de oliva (ácido oléico), las legumbres, vegetales, la fruta y el vino tinto, ya que contienen varios componentes con potentes efectos antioxidantes (flavonoides, flavononas,

proantocianidinas, antocianidinas, isoflavonas) así como fibra y moléculas polifenólicas (Pérez-López FR et al, 2009). Nuestros resultados en relación a la buena adherencia al patrón de dieta mediterránea, tienen que ver con que esta muestra de pacientes, por formar parte de la cohorte PREDIMED, han tenido un seguimiento de varios años donde recibían orientación alimentaria y un suplemento de aceite de oliva o frutos secos, o bien una dieta baja en grasa, cosa que no sucedería si analizáramos a la población abierta con las mismas características de morbilidad.

Hubo una mayor proporción de hombres SC para PTC y PROP con una adherencia alta a la DM. En las mujeres no se observaron diferencias, lo mismo que en la población de OBENUTIC para ambos géneros. Los estudios que muestran una relación entre el estatus de percepción al amargo y el IMC son contradictorios, por un lado hay los que apoyan esta relación en mujeres, y por otro lado, los que no encuentran tal asociación (Drewnowsky A et al, 2007; Kaminski LC et al, 2000; Timpson NJ et al, 2005; Yackinous CA, Guinard JX, 2002) o los que reportan una relación modesta entre un IMC mayor en los NC y un menor IMC en los SC (Goldstein GL et al, 2005; Tepper BJ et al, 2008; Tepper BJ et al, 2002; Tepper BJ, 1999). La falta de concordancia entre los estudios, sugiere que la relación entre la capacidad de percibir el sabor amargo/PROP y la percepción y el gusto por alimentos amargos y con otros sabores fuertes, es compleja y no está completamente clara (Tepper BJ et al, 2009). En nuestro estudio observamos que aquellos hombres SC para PROP tienen un mejor patrón de alimentación (mayor adherencia a la DM) comparados con los NC.

En cuanto al sabor dulce, se observa una asociación inversa entre la percepción al sabor y la adherencia a la DM, ya que mientras más perciben el sabor menor adherencia tienen a la DM. Mientras que en la población OBENUTIC pasa al contrario, hay más mujeres NC al dulce con adherencia alta, comparadas con las SC (34.7% vs 12.5%). Estudios recientes han sugerido que los individuos obesos no sólo perciben el sabor dulce como menos intenso que los individuos de peso normal, sino también les gusta más el sabor dulce (Bartoshuk LM et al, 2006). Sin embargo, otros trabajos han demostrado que las personas con un índice de masa corporal elevado, prefieren comer menos alimentos dulces en comparación con las personas con menor IMC (Felsted J et al, 2007), o bien no hay diferencias en la percepción del sabor dulce en los diferentes grupos de IMC (Anderson GH et al, 1995).

En cuanto al sabor umami los hombres perciben como más intensa la concentración D2, mientras que en las mujeres no se observaron diferencias, lo

cual difiere de lo publicado por Donaldson et al, (2007) quien encontró que las mujeres obesas, perciben con mayor intensidad el umami. Se ha visto que los niños obesos comen significativamente más bocadillos y snacks salados que dulces, comparados con niños de peso normal, apoyando la hipótesis de que la percepción del sabor umami puede ser importante en el peso corporal y la conducta alimentaria (Maffeis C et al, 2008). En nuestra población, las mujeres catadoras al umami tienen mayor adherencia a la DM en comparación con las NC. Por otra parte, se ha observado que la percepción del sabor ácido es significativamente menor en los sujetos con IMC>28 que en población con IMC normal (Simchen U et al, 2006), en nuestra muestra observamos una alta proporción de hombres no catadores con una adherencia baja a la DM comparados con los SC. En relación al sabor salado, Donaldson et al (2007) encontraron que las mujeres con sobrepeso prefieren el sabor salado más que las mujeres con peso normal u obesas, y que los hombres con sobrepeso lo rechazan. Por nuestra parte, vemos que en los hombres NC al sabor salado, el 93.3% tiene una baja adherencia a la DM, probablemente debido a que gracias a la baja sensibilidad, los hombres tengan mayor gusto por consumir alimentos más ricos en sodio, que en muchos casos vienen acompañados de cantidades alta de grasa, deteriorando de esa manera el apego a las recomendaciones de dieta mediterránea. Por el contrario, el 76.9% de las mujeres no catadoras, tuvieron una adherencia alta a la DM. En las mujeres no se observan diferencias en la adherencia a la DM en función de la percepción del sabor amargo, dulce, picante y ácido, por lo que quizás podamos especular diciendo que las mujeres de esta cohorte eligen sus alimentos basándose en las recomendaciones hechas por el personal sanitario en función de su perfil de morbilidad, más que en el sabor de los alimentos. Por otro lado se sabe que la alteración en la percepción de los sabores, es un problema especialmente grave entre los ancianos, que no sólo surge de los procesos inevitables y naturales del envejecimiento, sino también de las enfermedades que padecen y los medicamentos que ingieren. En nuestra muestra encontramos alteraciones de la percepción del sabor, especialmente en la percepción al sabor salado, asociados con una baja adherencia a la DM, y una mayor proporción de individuos SC al amargo, que fueron contrariamente a lo esperado, los que se adhirieron mejor a la DM (Duda G et al, 2010).

### 5.1.5 DISCUSIÓN DE INTERVENCIÓN CON PESCADO (ESTUDIO PESCANOVA)

La nutrición es considerada el factor ambiental más importante que interactúa con los genes para incrementar o disminuir la probabilidad de desarrollar patologías metabólicas como el síndrome metabólico y aumentar el riesgo cardiovascular (Afman L, 2006). La dieta desempeña una función fundamental en la expresión de los fenotipos intermedios y finales. El estudio Pescanova fue diseñado con la intención de comprobar el efecto del consumo de pescado blanco en una población con alto riesgo cardiovascular, por lo que las características de la población son las mismas que las de PREDIMED, aunque con la diferencia de que la edad promedio de este ensayo es menor. Dado que el diseño original fue multicéntrico, los datos con los que contamos en este momento son solo de los 20 pacientes que se incluyeron en la sede de la Universidad de Valencia, por lo que el poder estadístico para mostrar diferencias entre el grupo control y el de consumo de pescado es bajo. Se observa que, una vez que los pacientes ingresan al estudio, todos los pacientes disminuyeron su ingesta calórica total, a expensas de un menor consumo de hidratos de carbono, lípidos y alcohol, independientemente de la intervención a la que fueron asignados. Se observa también un aumento en el consumo de fibra, así como una disminución del consumo de colesterol, AGS y AGPI, aunque estas diferencias no alcanzan a ser estadísticamente significativas, seguramente por el escaso tamaño de muestra. En relación al perfil metabólico, el grupo de pescado, observó una disminución en la TAS, la TAD, la FC, los TG y en la GGT. Mientras que al cambiar la intervención y pasar a ser grupo control se observó que hubo un aumento en la TAS, en la TAD, en el colesterol total, los triglicéridos y en el colesterol LDL, estas diferencias son clínicamente relevantes aunque no alcancen la significación estadística y demuestran que el consumo de pescado mejora el perfil clínico en pacientes con síndrome metabólico. En 2001 el estudio EPIC, reportó que la ingesta habitual de pescado se refleja en el contenido de ácido eicosapentaenóico (EPA, C20:5, omega-3), y ácido docosahexaenóico (DHA, C22:6, omega-3) en suero y en las fracciones de ésteres de colesterol y fosfolípidos; las concentraciones de ácidos grasos omega 3 (AGO3) son biomarcadores útiles de la ingesta de pescado, principalmente de pescado blanco (Amiano et al, 2001).

En cambio, en los pacientes del grupo control (cero ingesta de pescado), observamos un aumento en el peso, en la TAS, en el colesterol total, en los triglicéridos, en el colesterol LDL, en la insulina y en el HOMA. Sin embargo, tras introducir una ración de merluza de 100 gr en su alimentación diaria por 2 meses, se observó que hubo una disminución en el peso corporal, la TAS, la TAD, la

frecuencia cardiaca, el colesterol total, el colesterol LDL, la insulina y el HOMA. Estos datos coinciden con lo publicado por diversos autores, quienes encuentran que una dieta rica en merluza mejora la sensibilidad a la insulina en sujetos insulino-resistentes, por lo que podría contribuir a la prevención de DT2 (Ouellet V et al, 2007). Asimismo, un estudio finlandés demostró que el consumo de pescado blanco al menos 4 veces/sem reduce los niveles de TA en pacientes con ECV (Erkkilä AT et al, 2008). Otros autores demostraron que una dieta rica en pescado magro, podría beneficiar la función endotelial mediado por los cambios en la composición de ácidos grasos séricos (De Mello VD et al, 2009). Tanto los micronutrientes como los macronutrientes (carbohidratos, colesterol, ácidos grasos) pueden actuar como factores de transcripción mediando las interacciones gen-nutriente. Los factores de transcripción son el mecanismo más importante por medio del cual los nutrientes influyen la expresión génica. Desafortunadamente, la mayoría de los resultados obtenidos en el estudio de expresión realizados no pudieron ser interpretados, probablemente a causa de problemas con las técnicas de extracción del RNA, por lo que la muestra, ya de por sí escasa, se vio drásticamente reducida y no se pudo aplicar ningún test estadístico para el análisis de los mismos.



En este capítulo se describen las principales aportaciones realizadas en esta tesis y, además, se recogen las conclusiones generales obtenidas al final de todo el proceso.

1. Los componentes de SM más prevalentes fueron obesidad central, siendo más frecuente en las mujeres, e hipertensión arterial siendo los hombres los más afectados. Le sigue la hipertrigliceridemia, disglucemia e hipoalfalipoproteinemia. La prevalencia de SM fue alta (ATP-III 19.8% y IDF 21%). Todas las prevalencias aumentan linealmente con la edad y con la baja actividad física. La actividad física se asoció con menor edad, peso, IMC, CC, ICC, ICA, TAS, TAD, FC, % de grasa corporal, nivel de grasa visceral, así como un mejor perfil bioquímico y una menor prevalencia de síndrome metabólico. El tabaquismo se asoció con mayor prevalencia de obesidad central y disglucemia. Un alto consumo de alcohol se asoció con síndrome metabólico tanto en hombres como en mujeres. Se observó en la población con SM, un consumo alto de vegetales, refrescos, embutidos y vísceras, pero bajo en fruta, pescado, carnes blancas y legumbres. Así como un consumo promedio mayor de energía, proteínas y lípidos, AGS y alcohol, en comparación con la población sin SM. Contrasta la menor adherencia a la DM en la población joven, con la mayor adherencia en el grupo de 50-60 años. La prevalencia de SM es mayor en aquellos pacientes con adherencia baja a la DM.
2. En el estudio de los sabores y las preferencias en la población adulta se concluye que, a las mujeres les desagrada más el amargo, el picante y el ácido que a los hombres. El dulce y salado los prefieren por igual. Las mujeres no obesas tienen mayor preferencia por los lácteos desnatados, el pan y las verduras. Las preferencias alimentarias correlacionan con el consumo de alimentos en ambos géneros. La preferencia por el dulce no correlaciona con el consumo de azúcar, dulces/helados, sodas. Quienes prefieren la carne tienen mayor FC y % de grasa corporal, y quienes prefieren las verduras (judías, guisantes, alcachofas, espinacas, acelgas) tienen menor peso, IMC, CC, ICA y TAS que aquellos a quienes les disgusta

del todo. En cuanto a la *percepción del sabor amargo*: los SC para PROP sin SM tienen un patrón de alimentación más sano que los NC, ya que consumen significativamente menos alimentos ricos en HC como galletas de chocolate, magdalena, tartas, y menos carnes rojas y embutidos, y más verduras, sean amargas o no. No hubo diferencias en relación al consumo de bebidas amargas (cerveza, vino tinto, café y té). El ser NC para PROP se asocia a un consumo mayor de alcohol (vino tinto, cerveza y cava) tanto en población general como en individuos con SM y obesidad.

3. En el estudio de los sabores y las preferencias de la muestra en población con alto riesgo cardiovascular se concluye que, los hombres prefieren más el amargo, el picante y el ácido que las mujeres. El dulce a las mujeres les agrada más; en el sabor salado no hubo diferencias. Los hombres prefieren las carnes rojas, quesos curados, picante, cerveza, vino tinto, embutidos curados, limón/pomelo y zumo de naranja/pomelo, mientras que las mujeres prefieren quesos frescos, el pan, yogurt desnatados, pescados blancos y azules, las judías verdes/guisantes, las crucíferas, las alcachofas/espinacas, naranja, salazones, café y las especias. Las mujeres con mayor preferencia por el sabor amargo, se adhieren más a un patrón de DM. Parece ser que en la población de mayor edad, hay una mayor proporción de individuos SC al amargo (PROP y PTC), en comparación con la muestra de población adulta. El ser hombre SC para PTC y PROP se asoció con una adherencia alta a la DM. Mientras que a mayor sensibilidad al sabor dulce menor adherencia a la DM. Las mujeres catadoras al umami tienen mayor adherencia a la DM en comparación con las NC. Los hombres NC al salado tienen una adherencia baja a la DM comparados con los SC, mientras que por el contrario, las mujeres no catadoras, tuvieron una adherencia alta a la DM.
4. En el análisis de la asociación entre la percepción del sabor amargo, el polimorfismo P49A de TAS2R38 y el SM en población adulta de la Comunidad Valenciana, se concluye que, el fenotipo catador PROP/PTC y el genotipo CC (P49) de TAS2R38 proveen información muy similar sobre el estatus de percepción al amargo, ya que éste identifica al 86.3% de los individuos catadores para PROP/PTC. Las mujeres heterocigotas al alelo C consumen menos verduras. El alelo Ala (no catador) se asocia con una mayor adherencia a DM. El alelo Ala de TAS2R38 (NC) se asoció a un mayor consumo de vino tinto y cava en población con sobrepeso y obesidad, especialmente en las mujeres homocigotas. El alelo Ala se asocia a un mayor riesgo de disglucemia (IDF), pero no se encontró asociación entre el polimorfismo P49A y el SM.



5. En el análisis de la asociación entre la percepción del sabor dulce, el consumo de alimentos y el polimorfismo Ile191Val de TAS1R2 se concluye que los hombres perciben como más intensa la concentración más alta de sacarosa. Hay más mujeres NC que hombres. El ser catador al dulce se asocia con mayor consumo de algunas frutas, te con azúcar y mermelada/miel. El ser NC se asocia a un consumo bajo de fruta. Los SC consumen significativamente más calorías, más lípidos, más AGS y más fibra, que los NC, independientemente del IMC. Los SC al dulce consumen significativamente más alcohol que los NC. El ser SC al dulce se asocia a obesidad central, (mayores niveles de CC e ICC), así como a hiperglucemia, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia. En la población con sobrepeso los SC al dulce tienen un peor perfil metabólico. Se encontró una mayor proporción de individuos SC con disglucemia (IDF) en comparación con los NC. Además los individuos SC al dulce tienen un riesgo mayor de tener síndrome metabólico (IDF y ATP-III). En relación al polimorfismo del receptor del sabor dulce, se encontró una asociación entre el alelo Val de TAS1R2 y el ser catador (OR 1.7, IC 1.05-2.7, p=0.028). El ser homocigoto Val, aumenta el riesgo de hipertrigliceridemia, obesidad central y síndrome metabólico (ATP-III).
6. Tras determinar la prevalencia de los polimorfismos rs1861868 en FTO, el rs7903146 en TCF7L2, Q192R y M55L (rs662 y rs854560) en PON1, el polimorfismo P49A (rs713598) en TAS2R38 y el polimorfismo Ile191Val (rs35874116) en TAS1R2 en individuos de la Comunidad Valenciana, hemos podido constatar que todos ellos tienen una frecuencia alélica del alelo menos frecuente superior al 1%. Estos polimorfismos se asocian significativamente con los componentes del síndrome metabólico, replicando asociaciones descritas en otras poblaciones e incluso encontrando asociaciones nuevas descritas por primera vez. Entre las asociaciones más significativas en esta población se encuentran las siguientes: El alelo A de FTO con mayor peso, IMC, CC, TG, CT, colesterol LDL y relación CT/HDL, así como un mayor riesgo de obesidad central, disglucemia y síndrome metabólico. El polimorfismo rs7903146 de TCF7L2, con mayor prevalencia de DMT2 e hiperglucemia en los portadores del alelo T. El genotipo RR del polimorfismo Q192R con mayores niveles de glicemia en hombres. El genotipo LL del polimorfismo L55M de PON1, con mayores niveles de TAD y TG, así como mayor riesgo de hipercolesterolemia, disglucemia, HTA y de SM.

7. Del estudio de intervención dietética con merluza se puede concluir que en el grupo de intervención con pescado, hubo una disminución en la TAS, la TAD, la FC, los TG y en la GGT. Mientras que al cambiar al grupo control los parámetros se revirtieron (aumento la TAS, la TAD, el CT, los TG y el cLDL), estas diferencias, aunque no alcancen la significación estadística debido al limitado tamaño de muestra, son clínicamente relevantes e indican que el consumo de pescado mejora el perfil clínico en pacientes con síndrome metabólico.
  
8. Hemos encontrado algunas interacciones gen-gen (entre ellas las de los polimorfismos de PON1 incrementando el riesgo de hipertensión arterial , hipercolesterolemia y de síndrome metabólico), así como múltiples interacciones gen-ambiente, que ilustran que el efecto de las variantes genéticas analizadas no responde a un patrón de determinismo genético sino que está fuertemente modulado por el ambiente, pudiendo así establecer en un futuro medidas preventivas individualizadas en los pacientes genéticamente más susceptibles. Entre las interacciones gen-ambiente más importantes que hemos encontrado con variables del estilo de vida, destacamos las siguientes: Interacciones entre la actividad física y la dieta y los polimorfismos FTO, TCF7L2 y PON1. Los individuos portadores del alelo A de FTO, tienen mayor peso, IMC y CC sólo si tienen actividad física baja y un alto consumo de AGS ; para TCF7L2 se encontró que tanto la actividad física como el consumo de HC modulan la asociación del genotipo TT del rs7903146 sobre la glicemia. También vemos una interacción entre el genotipo QQ PON1 y la baja actividad física sobre los niveles de cHDL, TG y relación CT/HDL, así como sobre el mayor riesgo de desarrollar hipoalfalipoproteinemia, HTA y SM. Además de las asociaciones individuales de los polimorfismos se encontraron algunas interacciones gen\*gen, por ejemplo los individuos que portan el genotipo 55LL y el 192QQ de PON1, tienen más riesgo de hipertensión arterial (ATP-III/IDF), hipercolesterolemia y de síndrome metabólico (ATP-II) que si solo portan uno de los alelos.

Adler, E., Hoon, M.A., Mueller, K.L., Chandrashekar, J. Ryba, N.J., and Zuker, C.S. A novel family of mammalian taste receptors. *Cell* 2000;100:693–702.

Afman L, Muller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *J Am Diet Assoc.* 2006;106:569–576.

Ahmad T, Chasman DI, Mora S, Paré G, Cook NR, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. The fat-mass and obesity-associated (FTO) gene, physical activity, and risk of incident cardiovascular events in white women. *Am Heart J.* 2010;160(6):1163-9.

Al-Attar SA, Pollex RL, Ban MR et al (2008) Association between the FTO rs9939609 polymorphism and the metabolic syndrome in a non-Caucasian multi-ethnic sample. *Cardiovasc Diabetol* 7:5

Alberti K.G.M.M., FRCP; Robert H. Eckel, MD, FAHA; Scott M. Grundy, MD, PhD, FAHA; Paul Z. Zimmet, MD, PhD, FRACP; James I. Cleeman, MD; Karen A. Donato, SM; Jean-Charles Fruchart, PharmD, PhD; W. Philip T. James, MD; Catherine M. Loria, PhD, MS, MA, FAHA; Sidney C. Smith, Jr, MD, FAHA. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.

Álvarez 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):172-4.

Álvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR, Barrios V. Estudio Prevencat: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 2005;124:406-410.

Amiano P, Dorronsoro M, de Renobales M, Ruiz de Gordo JC, Irigoien I; EPIC Group of Spain. Very-long-chain omega-3 fatty acids as markers for habitual fish intake in a population consuming mainly lean fish: the EPIC cohort of Gipuzkoa. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Eur J Clin Nutr.* 2001;55(10):827-32.

Amy Berrington de González, et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults *N Engl J Med*. 2010;363:2221-2229.

Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest*. 1991;87:2246-52.

Anderson GH. Sugars, sweetness, and food intake. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(suppl):195S-201S.

Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, Cockram CS, Lee ZS, Thomas GN, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes* 2001;25:1782-1788.

Andersson K, Arner P. Systemic nicotine stimulates human adipose tissue lipolysis through local cholinergic and catecholaminergic receptors. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2001;25:1225-1232.

Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, et al. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*. 2008;57:95-101.

Andreasen, C. H., Stender-Petersen, K. L., Mogensen, M. S., Torekov, S. S. et al., Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes* 2008;57:95-101.

Aneta Otocka-Kmiecik, Monika Orłowska-Majdak The role of genetic (PON1 polymorphism) and environmental factors, especially physical activity, in antioxidant function of paraoxonase. *Postepy Hig Med Dosw*. 2009;63: 668-677.

Anliker, J.A., Bartoshuk, L.M., Ferris, A.M., and Hooks, L.D. Children's food preferences and genetic sensitivity to the bitter tastes of 6-n-propylthiouracil (PROP). *Am J Clin Nutr* 1991;54:316-320.

Antje korner, Jurgen Kratzsch, Ruth Gausche, Susann Blucher, Thomas Kapellen, Ferdinand Pulzer, Mirja Behrens, & Wieland Kiess. Metabolic syndrome in children and adolescents – risk for sleep-disordered breathing and obstructive sleep-apnoea syndrome? *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2008;114(4):237-243.

Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S et al. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008;34:2-11.

Applied Biosystems. 2007. *High Capacity RNA-to-cDNA Master Mix Protocol*.

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.

Ascaso J, Pedro Gonzalez Santos, Antonio Hernandez Mijares, Alipio Mangas Rojas, Luis Masana, Jesus Millan, Luis Felipe Pallardo, Juan Pedro-Botet, Francisco Perez Jimenez, Xavier Pinto, Ignacio Plaza, Juan Rubies and Manuel Zúñiga. Management of Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome Recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:39-58.

Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 1996;124 Suppl:S11-20.

Atkinson C, Oosthuizen W, Scollen S, Loktionov A, Day NE, Bingham SA. Modest protective effects of isoflavones from a red clover-derived dietary supplement on cardiovascular disease risk factors in perimenopausal women, and evidence of an interaction with ApoE genotype in 49–65-year-old women. *J. Nutr.* 2004;134:1759–64.

Attaoua R, Ait El Mkaem S, Radian S et al (2008) FTO gene associates to metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 373:230–234

Aulchenko, Y. S., S. Ripatti, I. Lindqvist, D. Boomsma, I. M. Heid, P. P. Pramstaller, B. W. Penninx, A. C. Janssens, J. F. Wilson, T. Spector, et al. Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts. *Nat. Genet.* 2009;41:47–55.

Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonase (PON) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities. *Circulation*. 2000;101:2510–2517.

Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1304–16.

Babio N, Bulló M, and Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. *Public Health Nutrition*. 2009;12:1607-1617.

Babio N, Bulló M, Basora J, Martínez-González MA, Fernández-Ballart J, Márquez-Sandoval F, Molina C, Salas-Salvadó J; Nureta-PREDIMED Investigators.. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19:563-70.

Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT. Cuestionario de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol: Pautas para su utilización en Atención Primaria. Organización Mundial de la Salud 2001. Traducción: José Martínez-Raga, Bartolomé Pérez Gálvez, Miguel Castellano Gómez, María Dolores Temprado Albalat.

Bach-Faig Anna, Elliot M Berry, Denis Lairon, Joan Reguant, Antonia Trichopoulou, Sandro Dernini, F Xavier Medina, Maurizio Battino, Rekia Belahsen, Gemma Miranda and Lluís Serra-Majem, on behalf of the Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public Health Nutrition. 2011;14:2274-2284.

Bachmanov AA, Kiefer SW, Molina JC et al. Chemosensory factors influencing alcohol perception, preferences, and consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 220-231.

Bachmanov, A.A., and Beauchamp, G.K. Taste receptor genes. *Annu Rev Nutr* 2007;27:389-414.

Balogopal P, George D, Patton N, Yarandi H, Roberts WL, Bayne E, Gidding S. Lifestyle-only intervention attenuates the state associated with obesity: randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr*. 2005;146: 342-8.

Banegas JR, Díez L, González J, Villar F, Rodríguez-Artalejo F. La mortalidad atribuible al tabaquismo comienza a descender en España. *Med Clin (Barc)* 2005;124:769-771.

Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, Rodríguez-Artalejo F, Tamargo J. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension* 2004;43:1338-1344.  
Barbeau P, Litaker M, Woods KF, Lemmon CR, Humphries M, Owens S. Hemostatic and inflammatory markers in obese youths: effects of exercise and adiposity. *J Pediatr*. 2002;141:415-420.

Barber T, Bennett A, Groves C, Sovio U, Ruokonen A, et al. Association of variants in the fat mass and obesity associated (FTO) gene with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*. 2008;51:1153-1158.

Barnicot, N.A., Harris, H., and Kalmus, H. Taste thresholds of further eighteen compounds and their correlation with P.T.C thresholds. *Ann Eugen* 1951;16:119-128.

Bartoshuk LM, Duffy VB, Hayes JE, Moskowitz HR, Snyder DJ. Psychophysics of sweet and fat perception in obesity: problems, solutions and new perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol. Sci* 2006;361(1471):1137-1148.

Bartoshuk LM, Duffy VB, Miller IJ. PTC/PROP tasting: anatomy, psychophysics, and sex effects. *Physiol. Behav.* 1994;56:1165–71.

Bartoshuk, L.M. Comparing sensory experiences across individuals: recent psychophysical advances illuminate genetic variation in taste perception. *Chem Senses* 2000;25:447–460.

Bartoshuk, L.M., Duffy, V.B., and Miller, I.J. PTC/PROP tasting: anatomy, psychophysics, and sex effects. *Physiol Behav* 1994;56:1165–1171.

Basson, M.D., Bartoshuk, L.M., Dichello, S.Z., Panzini, L., Weiffenbach, J.M., and Duffey, V.B. Association between 6-n-propylthiouracil (PROP) bitterness and colonic neoplasms. *Dig Dis Sci* 2005;50:483–489.

Beauchamp, G., Bertino, M., and Engelman, K. Sensory basis of human salt consumption. In NIH Workshop on Nutrition and Hypertension. M. Horan, M. Blaustein, J. Dunbar, W. Kachadorian, N. Kaplan, and A. Simopoulos, Eds. 1985. (Biomed. Info. Corp., New York).

Bell KI, Tepper BJ. Short-term vegetable intake by young children classified by 6-npropylthiouracil bitter-taste phenotype. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84:245–51.

Benachour H, Zaiou M, Samara A, Herbeth B, Pfister M, Lambert D, Siest G, Visvikis-Siest S. Association of human cathelicidin (hCAP-18/LL-37) gene expression with cardiovascular disease risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(10):720-8.

Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2003;46:91–111.

Berentzen, T., Kring, S. I., Holst, C., Zimmermann, E. et al., Lack of association of fatness-related FTO gene variants with energy expenditure or physical activity. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2008;93:2904–2908.

Berg AH, Sherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005;96:939-49.

Blakeslee, A.F. Genetics of sensory thresholds: taste for phenyl thio carbamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1932;18:120–130.

Blakeslee, A.F., and Salmon, T.N. Genetics of sensory thresholds: individual taste reactions for different substances. *Proc Natl Acad Sci USA* 1935;21:84–90.

Blatter Garin MC, B. Kalix, A. Morabia, and R. W. James, “Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome,” *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 90, pp. 2264–2269, 2005.

Bo S, Gambino R, Ciccone G, Rosato R, Milanesio N, Villos P, Pagano G, Cassader M, Gentile L, Durazzo M, Cavallo-Perin P. Effects of TCF7L2 polymorphisms on glucose values after a lifestyle intervention. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1502–8.

Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol*. 2000;86:19L-22L.

Boekholdt S. M. , F. M. Sacks , J. W. Jukema , J. Shepherd , D. J. Freeman , A. D. McMahon , F. Cambien , V. Nicaud , G. J. de Grooth , P. J. Talmud , et al .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;111:278 – 287 .

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;111:278–287.

Boergesen Michael, Lars la Cour Poulsen, Soren Fisker Schmidt, Francesca Frigerio, Pierre Maechler y Susanne Mandrup. ChREBP Mediates Glucose Repression of Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\alpha$  Expression in Pancreatic  $\beta$ -Cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011;286:13214-13225.

Bondia-Pons I, Mayneris-Perxachs J, Serra-Majem L, Castellote AI, Mariné A, López-Sabater MC. Diet quality of a population sample from coastal north-east Spain evaluated by a Mediterranean adaptation of the diet quality index (DQI). *Public Health Nutr*. 2010;13(1):12-24.

Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47:1643-9.

Börjesson M, Dahlöf B. Physical activity has a key role in hypertension therapy. *Lakartidningen*. 2005;102(3):123-9.

Bouchard L, Drapeau V, Provencher V, et al. Neuromedin beta: a strong candidate gene linking eating behaviors and susceptibility to obesity. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1478–1486.

Bouhanick B, Laboureau-Soares Barbosa S, Marre M. Hypertension and diabetes. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2000;93(11 Suppl):1429-34



Brophy VH, Jampsa RL, Clendenning JB, et al. Effects of 5' regulatory-region polymorphisms on paraoxonase-gene (PON1) expression. *Am J Hum Genet* 2001;68:1428–36.

Bruce CL, Hawley JA. Improvements in insulin resistance with aerobic exercise training: a lipocentric approach. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:1196-1201.

Buckland G, Bach A and L. Serra-Majem. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obesity reviews*. 2008;9:582-593.

Buckland G, González CA, Agudo A, Vilardell M, Berenguer A, Amiano P, Ardanaz E, Arriola L, Barricarte A, Basterretxea M, Chirlaque MD, Cirera L, Dorronsoro M, Egües N, Huerta JM, Larrañaga N, Marin P, Martínez C, Molina E, Navarro C, Quirós JR, Rodríguez L, Sanchez MJ, Tormo MJ, Moreno-Iribas C. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2009;15;170:1518-29.

Bufe, B., Breslin, P.A., Kuhn, C., Reed, D.R., Tharp, C.D., Slack, J.P., et al. The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Curr Biol* 2005;15:322–327.

Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(6):883-95.

Calle R, McCarthy MI, Banerjee P, Zeggini E, Cull CA, Thorne KI, Wiltshire S, Terra S, Meyer D, Richmond J, Mancuso J, Milos P, Fryburg D, Holman RR: Paraoxonase 2 (PON2) polymorphisms and development of renal dysfunction in type 2 diabetes: UKPDS 76. *Diabetologia* 2006; 49: 2892–2899.

Camargo A, Ruano J, Fernandez JM, Parnell LD, Jimenez A, Santos-Gonzalez M, Marin C, Perez-Martinez P, Uceda M, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Gene expression changes in mononuclear cells in patients with metabolic syndrome after acute intake of phenol-rich virgin olive oil. *BMC Genomics*. 2010;20:253.

Campos H, D'Agostino M, Ordovas JM. Gene-diet interactions and plasma lipoproteins: role of apolipoprotein E and habitual saturated fat intake. *Genet. Epidemiol*. 2001; 20:117–28.

Camps J, Marsillach J, Joven J. The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2009;46(2):83-106.

Canani LH, Araki S, Warram JH, Krolewski AS: Commentary to letter. *Diabetologia* 2001; 44: 1062–1069.

Carrasco Espí, Paula. "Modulación genética y ambiental de parámetros bioquímicos y clínicos en población mediterránea de alto riesgo cardiovascular". Director: Dolores Corella, Olga Portolés, José Ignacio González. Universidad de Valencia. Tesis Doctorales en Red. 2011. ISBN 9788437081502.

Catherine Phillips, Jose Lopez-Miranda, Francisco Perez-Jimenez, Ross McManusa and Helen M. Roche. Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. *Current Opinion in Cardiology*. 2006,21:185–193.

Cauchi S, Choquet H, Gutiérrez-Aguilar R, Capel F, Grau K, Proença C, Dina C, Duval A, Balkau B, Marre M, Potoczna N, Langin D, Horber F, Sørensen TI, Charpentier G, Meyre D, Froguel P. Effects of TCF7L2 polymorphisms on obesity in European populations. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:476–82.

Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, Dina C, Krempler F, Weitgasser R, Nejjari C, Patsch W, Chikri M, Meyre D, Froguel P. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med*. 2007;85:777–82.

Cauchi S, Meyre D, Choquet H, Dina C, Born C, Marre M, Balkau B, Froguel P; DESIR Study Group. TCF7L2 variation predicts hyperglycemia incidence in a French general population: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes*. 2006;55:3189–92.

Cauchi S, Stutzmann F, Cavalcanti-Proença C, et al. Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. *J Mol Med* 2009;87:537–546.

CDC Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation -United States 2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2009;58:1227–1232.

Chandrashekar J, Mueller KL, Hoon MA, Adler E, Feng L, et al. T2Rs function as bitter taste receptors. *Cell* 2000;100:703–11.

Chandrashekar, J., Hoon, M.A., Ryba, N.J., and Zuker, C.S. The receptors and cells for mammalian taste. *Nature* 2006;444:288–294.

Chandrashekar, J., Mueller, K.L., Hoon, M.A., Adler, E., Feng, L., Guo, W., et al. T2Rs function as bitter taste receptors. *Cell* 2000;100:703–711.

Chang, W.I., Chung, J.W., Kim, Y.K., Chung, S.C., and Kho, H.S. The relationship between phenylthiocarbamide (PTC) and 6-n-propylthiouracil (PROP) taster status and taste thresholds for sucrose and quinine. *Arch Oral Biol* 2006;51:427–432.

Chen Q, Reis SE, Kammerer CM, McNamara DM, Holubkov R, Sharaf BL, Sopko G, Pauly DF, Merz CN, Kamboh MI; WISE Study Group: Association between the severity of angiographic coronary artery disease and paraoxonase gene polymorphisms in the National Heart, Lung, and Blood Institutesponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 13–22.

Cheung CY, Tso AW, Cheung BM, Xu A, Ong KL, Law LS, Wat NM, Janus ED, Sham PC, Lam KS. Genetic variants associated with persistent central obesity and the metabolic syndrome in a 12-year longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:381-8.

Choi H, Ford E. Riesgo de síndrome metabólico en sujetos con hiperuricemia. *American Journal of Medicine.* 2007;5:442-447.

Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem.* 1987;162(1):156-9.

Chung WK, Leibel RL. Considerations Regarding the Genetics of Obesity. *Obesity.* 2008;16(3):S33-S39.

Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 (CNO-94). España. Fecha de publicación: 29-06-07.

Conthe P, P. Gómez-Fernández, F. de Álvaro, C. Fernández-Pérez, J. González-Esteban y L. Cea-Calvo, investigadores del estudio RICARHD. Colesterol HDL y enfermedad cardiovascular en una población con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. Estudio RICARHD. *Rev Clin Esp.* 2009;209:227-233.

Cook S; Wiezman M; Avinger P y Col. Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents. Finding from The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:821-8272.

Corella D. Gene–alcohol interactions in the metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2007;;140–147.

Corella D, Ordovas JM. GENES, DIETA Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. *Investigación y ciencia.* 2007;74.83.

Corella D, Ordovas JM. SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS THAT INFLUENCE LIPID METABOLISM: Interaction with Dietary Factors. *Annu Rev Nutr.* 2005;25:341-90.

Corella D, Tucker K, Lahoz C, Coltell O, Cupples LA, Wilson PW, Schaefer EJ, Ordovas 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;73:736–745.

Corella Dolores, Olga Portolés, Larraitz Arriola, María Dolores Chirlaque, Aurelio Barricart, Francesc Francés, José María Huerta, Nerea Larrañaga, Carmen Martínez, Pablo Martínez-Camblorb, Esther Molina, Carmen Navarro, Jose R. Quirós, Laudina Rodríguez, María José Sánchez, Emilio Ros, Nuria Sala, Carlos A. González, Concepción Moreno-Iribas. Saturated fat intake and alcohol consumption modulate the association between the APOE polymorphism and risk of future coronary heart disease: a nested case-control study in the Spanish EPIC cohort. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2011;22:487-494.

Cornelis, MC.; Qi, L.; Kraft, P.; Hu, FB. TCF7L2, dietary carbohydrate, and risk of type 2 diabetes in US women. In: Cornelis, MC.; Qi, L.; Kraft, P.; Hu, FB., editors. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1256-1262.

Costa LG, Richter RJ, Li WF, et al. Paraoxonase (PON 1) as a biomarker of susceptibility for organophosphate toxicity. *Biomarkers* 2003;8:1-12.

Couture P, Archer WR, Lamarche B, Landry N, Deriaz O, et al. Influences of apolipoprotein E polymorphism on the response of plasma lipids to the ad libitum consumption of a high-carbohydrate diet compared with a high-monounsaturated fatty acid diet. *Metabolism*. 2003;52:1454-59.

Cox DN, Perry L, Moore PB, Vallis L, Mela DJ. Sensory and hedonic associations with macronutrient and energy intakes of lean and obese consumers. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:403-10.

Criqui MH. Moderate drinking: benefits and risks. In: Zakhari S, Wassef M, eds. *Alcohol and the cardiovascular system*. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism research monograph no. 31. National Institutes of Health Publication no. 96-413396-4133. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 1996:117-123.

Cruz M, Valladares-Salgado A, Garcia-Mena J et al. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:261-270

Crystal, S.R., and Bernstein, I.L. Morning sickness: impact on offspring salt preference. *Appetite* 1995;25:231-240.

Cuevas Badenes J, Sanchís Fortea M. *Tratado de alcoholología*. NILO Industria Gráfica SA, 2000.

Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-1454.

Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 2002;45:924-930.

Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, Aljada A, Browne R, Hamouda Prabhala, *et al.* The suppressive effect on dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:355-362.

Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2907-2910.

Dandona P. *et al.* Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates I $\kappa$ B in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect?. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3257-3265.

Dasgupta S, Demirci FY, Dressen AS, Kao AH, Rhew EY, Ramsey-Goldman R, Manzi S, Kammerer CM, Kamboh MI. Association analysis of PON2 genetic variants with serum paraoxonase activity and systemic lupus erythematosus. *BMC Med Genet.* 2011;11:12:7.

Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis.* 1988;8:1-21.

De Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clinical Chemistry* 2008;54:945-955.

De Kreutzenberg SV, Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A, Semplicini A, Dalla Man C, Cobelli C, Fadini GP, Avogaro A. Downregulation of the longevity-associated protein sirtuin 1 in insulin resistance and metabolic syndrome: potential biochemical mechanisms. *Diabetes.* 2010;59:1006-15.

De Mello VD, Erkkilä AT, Schwab US, Pulkkinen L, Kolehmainen M, Atalay M, Mussalo H, Lankinen M, Oresic M, Lehto S, Uusitupa M. The effect of fatty or lean fish intake on inflammatory gene expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with coronary heart disease. *Eur J Nutr.* 2009;48(8):447-55.

De Mello VD, Kolehmainen M, Pulkkinen L, Schwab U, Mager U, Laaksonen DE, Niskanen L, Gylling H, Atalay M, Rauramaa R, Uusitupa M. Downregulation of genes involved in NFkappaB activation in peripheral blood mononuclear cells after weight loss is associated with the improvement of insulin sensitivity in individuals with the metabolic syndrome: the GENOBIN study. *Diabetologia.* 2008;51(11):2060-7.

De Mello VD, Kolehmainen M, Schwab U, Mager U, Laaksonen DE, Pulkkinen L, Niskanen L, Gylling H, Atalay M, Rauramaa R, Uusitupa M.. Effect of weight loss on

cytokine messenger RNA expression in peripheral blood mononuclear cells of obese subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2008;57(2):192-9.

DECODE Study Group. Age-and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26:61-69.

Delgado-Lista, J., Perez-Martinez, P., Garcia-Rios, A., Phillips, C. M. et al., Pleiotropic effects of TCF7L2 gene variants and its modulation in the metabolic syndrome: from the LIPGENE study. *Atherosclerosis* 2011, 214, 110–116.

Desimone, J.A., and Lyall, V. Taste receptors in the gastrointestinal tract III. Salty and sour taste: sensing of sodium and protons by the tongue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G1005–G1010.

Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996;334:952-7.

Didenko Vladimir V. DNA Probes Using Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET): Designs and Applications. *Biotechniques*. 2001 ;31: 1106–1121.

Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007;39:724-726.

Dinehart ME, Hayes JE, Bartoshuk LM, Lanier SL, Duffy VB. Bitter taste markers explain variability in vegetable sweetness, bitterness, and intake. *Physiol. Behav.* 2006;87:304–13.

División Garrote, JA, Francisco J. Alonso Moreno, Miguel A. Prieto, Teresa Rama Martínez, Rafael Durá Belinchone, Pere Beato Fernández, José L. Llisterri Caro, Eduardo Carrasco, Gustavo C. Rodríguez Roca y Diego Gonzalez-Segura Alsinaí, en representación del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Atención Primaria (Grupo HTA / SEMERGEN) y de los investigadores del Estudio PRESCAP 2006. Prevalencia de obesidad en hipertensos y su influencia en el grado de control de la presión arterial. *Hipertens riesgo vasc.* 2011;28(3):91—98.

Djoussé L, Ellison RC, Beiser A, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2002;33:907–912.

Djoussé L, Pankow JS, Arnett DK, Eckfeldt JH, Myers RH, Ellison RC. Apolipoprotein E polymorphism modifies the alcohol-HDL association observed in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1639-44.

Djousse, L. D.K. Arnett, J.H. Eckfeldt, M.A. Province, M.R. Singer, R.C. Ellison. Alcohol consumption and metabolic syndrome: does the type of beverage matter? *Obes Res.* 2004;12:1375–1385.

Donaldson LF, Lisa Bennett, Sue Baic, and Jan K Melichar. Taste and weight: is there a link? *Am J Clin Nutr.* 2009;90:800S–3S.

Doney ASF, Dannfald J, Kimber CH, et al. The FTO Gene Is Associated With an Atherogenic Lipid Profile and Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes: A Genetics of Diabetes Audit and Research Study in Tayside Scotland (Go-DARTS) Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2:255–259.

Drayna D. Human taste genetics. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2005;6:217–35.

Drewnowski A, Brunzell JD, Sande K, Iverius PH, Greenwood MR. Sweet tooth reconsidered: taste responsiveness in human obesity. *Physiol Behav* 1985;35:617–22.

Drewnowski A, Gomez-Carneros C. Bitter taste, phytonutrients, and the consumer: a review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;72:1424–35.

Drewnowski A, Greenwood MR. Cream and sugar: human preferences for high-fat foods. *Physiol Behav* 1983;30:629–33.

Drewnowski A, Grinker JA, Hirsch J. Obesity and flavor perception: multidimensional scaling of soft drinks. *Appetite* 1982;3:361–8.

Drewnowski A, Henderson SA, Cockroft JE. Genetic sensitivity to 6-n-propylthiouracil has no influence on dietary patterns, body mass indexes, or plasma lipid profiles of women. *J. Am. Diet. Assoc.* 2007;107:1340–48.

Drewnowski A, Henderson SA, Hann CS, Berg WA, Ruffin MT. Genetic taste markers and preferences for vegetables and fruit of female breast care patients. *J. Am. Diet. Assoc.* 2000;100:191–97.

Drewnowski A, Henderson SA, Levine A, Hann C. Taste and food preferences as predictors of dietary practices in young women. *Public Health Nutr.* 1999;2:513–19.

Drewnowski A, Kristal A, Cohen J. Genetic taste responses to 6-n-propylthiouracil among adults: a screening tool for epidemiological studies. *Chem. Senses.* 2001;26:483–89.

Drewnowski A. Taste preferences and food intake. *Annu Rev Nutr.* 1997;17:237–53.

Drewnowski, A., and Rock, C.L. The influence of genetic taste markers on food acceptance. *Am J Clin Nutr* 1995;62:506–511.

Drewnowski, A., Henderson, S.A., and Barratt-Fornell, A. Genetic taste markers and food preferences. *Drug Metab Dispos* 2001;29:535–538.

Duda G, Wichura-Demska A. Selected risk factors of metabolic syndrome and disorders of taste perception. *Wiad Lek.* 2010;63:358-68.

Duffy VB, Davidson AC, Kidd JR, Kidd KK, Speed WC, et al. Bitter receptor gene (TAS2R38), 6-n-propylthiouracil (PROP) bitterness and alcohol intake. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2004;28:1629–37.

Duffy VB, Lucchina LA, Bartoshuk LM. Genetic variation in taste: potential biomarker for cardiovascular risk? 2004. See 95a, pp. 195–228.

Duffy VB, Peterson JM, Bartoshuk LM. Associations between taste genetics, oral sensation and alcohol intake. *Physiol. Behav.* 2004;82:435–45.

Duffy, V., Davidson, A.C., Kidd, J.R., Kidd, K.K., Speed, W.C., Pakstis, A.J., et al. Bitter receptor gene (TAS2R38), 6- n-propylthiouracil (PROP) bitterness and alcohol intake. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1629–1637.

Duffy, V.B. Associations between oral sensation, dietary behaviors and risk of cardiovascular disease (CVD). *Appetite* 2004;43:5–9.

Duffy, V.B., and Bartoshuk, L.M. Food acceptance and genetic variation in taste. *J Am Diet Assoc* 2000;100:647–655.

Duncan CS, Blimkie CJ, Cowell CT, Burke ST, Briody JN, Howman-Giles R. Bone mineral density in adolescent female athletes: relationship to exercise type and muscle strength. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34:286-294.

Duncan GE, Perry MG, Theriaque DW. Exercise training without weight loss increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care.* 2003;26:557-562.

Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, Fan J, Wu H, Mar R, Lusk AJ, Mehrabian M. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004;350:29–37.

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428. Editorial. Childhood obesity: an emerging public-health problem. *Lancet* 2001;357: 1989.



Elizondo-Armendáriz JJ, Guillén Grima F, Aguinaga Ontoso I. Prevalencia de actividad física y su relación con variables sociodemográficas y estilos de vida en la población de 18 a 65 años de Pamplona. *Rev Esp Salud Publica*. 2005;79:559-567.

Elosua R, Demissie S, Cupples LA, Meigs JB, Wilson PW, Schaefer EJ, Corella D, Ordovas JM. Obesity modulates the association among APOE genotype, insulin, and glucose in men. *Obes Res*. 2003;11(12):1502-8.

Elosua R, Garcia M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish Women. Investigators of the MARATHOM group. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1431-37.

Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish Men. The MARATHOM Investigators. *Am. J. Epidemiol* 1994; 139:1197-209.

El-Sohemy, A., Stewart, L., Khataa, N., Fontaine-Bisson, B., Kwong, P., Ozsungur, S., et al. Nutrigenomics of taste—impact on food preferences and food production. *Forum Nutr* 2007;60:176–182.

Eny Karen M, Thomas MS Wolever, Paul N Corey, and Ahmed El-Sohemy. Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct populations. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1501–10.

Erkkila AT, Sarkkinen ES, Lindi V, Lehto S, Laakso M, Uusitupa MI. APOE polymorphism and the hypertriglyceridemic effect of dietary sucrose. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001;73:746–52.

Erkkilä AT, Schwab US, de Mello VD, Lappalainen T, Mussalo H, Lehto S, Kemi V, Lamberg-Allardt C, Uusitupa MI. Effects of fatty and lean fish intake on blood pressure in subjects with coronary heart disease using multiple medications. *Eur J Nutr.* 2008;47(6):319-28.

Espinola-Klein C, Gori T, Blankenberg S, Munzel T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci.* 2011;16:1663-74.

Esposito K, Giugliano D. Mediterranean Diet and the Metabolic Syndrome: The End of Beginning. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8:197-200.

Ewens KG, Jones MR, Ankener W, Stewart DR, Urbanek M, et al. FTO and MC4R gene variants are associated with obesity in polycystic ovary syndrome. *PLoS One.* 2011;20;6(1):e16390.

Fahey JD, Zalcmann AT, Talalay P. The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. *Phytochem.* 2001;56:5–51.

Fahey JW, Zhang Y, Talalay P. Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997;94:10367-72.

Falkner B, Sherif K, Sumner AE, Kushner H. Blood pressure increase with impaired glucose tolerance in young adult american blacks. *Hypertension.* 1999;34:1086-90.

Fan AZ, Russell M, Naimi T, Li Y, Liao Y, Jiles R, Mokdad AH. Patterns of alcohol consumption and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3833-8.

Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):911-919

Feeney E, S. O'Brien, A. Scannell, A. Markey and E. R. Gibney. Genetic variation in taste perception: does it have a role in healthy eating?. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2011;70:135-143.

Feldeisen SE, Tucker KL. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32(1):46-60.

Felsted J, O'Malley S, Nachtigal D, Gant P, Small D. Relationships between BMI, perceived pleasantness and ad lib consumption of food in smokers and non-smokers. In: List of Abstracts from the Twenty-ninth Annual Meeting of the Association for Chemoreception Sciences. *Chem Senses* 2007;32:A17 (abstr).

Feskens EJ, Tuomilehto J, Stengård JH, Pekkanen J, Nissinen A, Kromhout D. Hypertension and overweight associated with hyperinsulinaemia and glucose tolerance: A longitudinal study of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetologia.* 1995;38:839-847.

Fischer R, Griffin F, England S, Garn SM. Taste thresholds and food dislikes. *Nature.* 1961;191:1328.

Fischer R, Griffin F, Rockey MA. Gustatory chemoreception in man: multidisciplinary aspects and perspectives. *Perspect. Biol. Med.* 1966;9:549-77.

Fisher E, Boeing H, Fritsche A, Doering F, Joost HG, Schulze MB. Whole-grain consumption and transcription factor-7-like 2 (TCF7L2) rs7903146: gene-diet interaction in modulating type 2 diabetes risk. *Br J Nutr* 2009;101:478-481.

Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, Knowler WC, Nathan DM, Altshuler D; Diabetes Prevention Program Research Group. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med* 2006;355:241-50.

Florez JC. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? *Diabetologia*. 2008;51:1100-10.

Florez JC. The new type 2 diabetes gene TCF7L2. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:391-6.

Florez, J. C., Jablonski, K. A., Bayley, N., Pollin, T. I. et al., TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:241-250.

Florez, J. C., Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: Where are the insulin resistance genes? *Diabetologia* 2008;51:1100-1110.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Finding From The National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-9.

Fox AL. The relationship between chemical constitution and taste. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1932;18:115-20.

Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007;316: 889-894.

Freathy RM, Timpson NJ, Lawlor DA, et al. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes*. 2008;57:1419-26.

Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasan RS, Curtis ER. Alcohol consumption and the prevalence of the metabolic syndrome in the US.: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004;27:2954-2959.

Freiberg, M.S. H.J. Cabral, T.C. Heeren, R.S. Vasan, R. Curtis Ellison, Third National Health and Nutrition Examination Survey. Alcohol consumption and the prevalence of the metabolic syndrome in the US: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004;27:2954-2959.

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.

Frijters JE, Rasmussen-Conrad EL. Sensory discrimination, intensity perception, and affective judgment of sucrose-sweetness in the overweight. *J Gen Psychol* 1982;107:233-47.

Frisdal , E. , A. H. Klerkx , W. Le Goff , M. W. Tanck , J. P. Lagarde , J. W. Jukema , J. J. Kastelein , M. J. Chapman , and M. Guerin . Functional interaction between -629C/A, -971G/A and -1337C/T polymorphisms in the CETP gene is a major determinant of promoter activity and plasma CETP concentration in the REGRESS Study. *Hum. Mol. Genet.* 2005;**14**:2607 – 2618.

Fruehwald E, Schultes B. Hiperinsulinemia causes activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in human. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;**1**:538-40.247.

Fujita N, Baba T, Tomiyama T, Kodama T, Kako N. Hyperinsulinaemia and blood pressure in patients with insulinoma. *BMJ.* 1992;**304**:1157.

Fujita N, Takei Y. Alcohol consumption and metabolic syndrome. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi.* 2010;**45**:157-6.

Fumeron F, Betoulle D, Luc G, Behague I, Ricard S, Poirier O, et al. Alcohol intake modulates the effect of a polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene on plasma high density lipoprotein and the risk of myocardial infarction. *J Clin Invest.* 1995;**96**:1664-71.

Fushan AA, Simons CT, Slack JP, Manichaikul A, Drayna D. Allelic polymorphism within the TAS1R3 promoter is associated with human taste sensitivity to sucrose. *Curr Biol* 2009;**19**:1288–93.

Gabriel R, Serrano Ríos M, Vega S, Segura A, Horcajo P, Muñiz J, Gómez L, Pladevall M, Parra J, Cabello JB, Soriguer F, Haffner S and the Spanish Insulin Resistáanse Study Group. Relationship between visceral adiposity, body size and fat distribution with fasting insulin and proinsulin levels in a population based survey in Spain. *Can J Cardiol* 1997;**13**:280 B.

Gaidukov L and D. S. Tawfik, “The development of human sera tests for HDL-bound serum PON1 and its lipolactonase activity,” *Journal of Lipid Research*, vol. 48, no. 7, pp. 1637–1646, 2007.

Gallant AR, Tremblay A, Pérusse L, Bouchard C, Després JP, Drapeau V. The Three-Factor Eating Questionnaire and BMI in adolescents: results from the Québec Family Study. *Br J Nutr* 2010;**7**:1–6.

Ge H, Huang L, Pourahrami T, Li C. Generation of soluble leptine receptor by ectodomain shedding of membrane-spanning receptors in vitro and in vivo. *J Biol Chem.* 2002;**277**:45898-903.

Gent J, Bartoshuk L. Sweetness of sucrose, neohesperidin dihydrochalcone, and saccharin is related to genetic ability to taste the bitter substance 6-n-propylthiouracil. *Chem. Senses*. 1983;7:265-72.

Gerken, T., Girard, C. A., Tung, Y. C., Webby, C. J. *et al.* The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 2007;318:1469-1472.

Giroto M. Smoking and stroke. *Presse Med.* 2009;38:1120-5.

Glanville EV, Kaplan AR, Fischer R. Age, sex and taste sensitivity. *J. Gerontol.* 1964;14:474-78.

Glanville EV, Kaplan AR. Food preferences and sensitivity of taste for bitter compounds. *Nature*. 1965;205:851-52.

Glanz K, Basil M, Maibach E, Goldberg J, Snyder D. Why Americans eat what they do: taste, nutrition, cost, convenience, and weight control concerns as influences on food consumption. *J. Am. Diet. Assoc.* 1998;98:1118-26.

Goldstein G, Daun H, Tepper B. Influence of PROP taster status and maternal variables on energy intake and body weight of preadolescents. *Physiol. Behav.* 2007;90:809-17.

Goldstein GL, Daun H, Tepper BJ. Adiposity in middle-aged women is associated with genetic taste blindness to 6-n-propylthiouracil. *Obesity Res.* 2005;13:1017-23.

Goldstein GL, Daun H, Tepper BJ. Adiposity in middle-aged women is associated with genetic taste blindness to 6-n-propylthiouracil. *Obes Res.* 2005;13:1017-23.

Gonzalez Santos P, Gonzalez Alegre T, Valdivielso Felices P. HDL, trigliceridos y síndrome de resistencia a la insulina. *Clin Invest Arterioscler* 2001; 13 Suppl. 4: 27-34.

González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT, Zabena C, Pérez-Barba M, Serrano-Ríos M. Association of variants of the TCF7L2 gene with increases in the risk of type 2 diabetes and the proinsulin:insulin ratio in the Spanish population. *Diabetologia.* 2008;51:1993-7.

Goossens, G. H., Petersen, L., Blaak, E. E., Hul, G. *et al.*, Several obesity- and nutrient-related gene polymorphisms but not FTO and UCP variants modulate postabsorptive resting energy expenditure and fat-induced thermogenesis in obese individuals: the NUGENOB study. *Int. J. Obes.* 2009;33:669-679.

Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977;62:707-14.

Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadóttir A, Styrkarsdóttir U, Magnusson KP, Walters GB, Palsdóttir E, Jonsdóttir T, Gudmundsdóttir T, Gylfason A, Saemundsdóttir J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Gudnason V, Sigurdsson G, Thorsteinsdóttir U, Gulcher JR, Kong A, Stefansson K. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006;38:320–323

Grill HJ. Distributed neural control of energy balance: contributions from hindbrain and hypothalamus. *Obesity* (Silver Spring) 2006;14:216–221

Grinker J. Obesity and sweet taste. *Am J Clin Nutr* 1978;31:1078–87.

Grundey 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;109:433–438.

Gupta, Abhishek Vani Gupta. Metabolic syndrome: What are the risks for humans? *BioScience Trends*. 2010;4(5):204–212.

Gutiérrez Aguilar, P. y López Ruiz, M. *Estereotipo-prejuicio. Programas hacia la tolerancia grupal*. Revista I+E Número 25. 2006. Volumen II. Sector de Enseñanza de Sevilla.

Gutiérrez Fuentes JA, Gómez-Gerique J, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Arístegui I, en nombre del grupo Drece II. Dieta y riesgo cardiovascular en España (Drece II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:726–29.

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

Haffner SM, Mykkanen L, Festa A et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000;101:975–80.

Hagberg JM, Wilund KR, Ferrell RE. APO E gene and gene-environment effects on plasma lipoprotein-lipid levels. *Physiol. Genomics*. 2000;4:101–8.

Hagberg JM, Wilund KR, Ferrell RE. APO E gene and gene-environment effects on plasma lipoprotein-lipid levels. *Physiol. Genomics*. 2000;4:101–8

Hall, M.J., Bartoshuk, L.M., Cain, W.S., and Stevens, J.C. PTC taste blindness and the taste of caffeine. *Nature* 1975;253:442–443.

Haller H. Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Z Gesamte Inn Med.* 1977;32:124-128. (in German)

Hansen JL, Reed DR, Wright MJ, Martin NG, Breslin PA. Heritability and genetic covariation of sensitivity to PROP, SOA, quinine HCl, and caffeine. *Chem. Senses.* 2006;31:403–13.

Harris H, Kalmus H. The measurement of taste sensitivity to phenylthiourea. *Ann. Eugen.* 1949;15:24–31.

Hashimoto Y. Smoking and stroke. *Brain Nerve.* 2011;63(5):483-90.

Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:51-59.

Hayden MR. Global risk reduction of reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy. *Med Hypot Res.* 2004;1:171-185.

Hayes, J.E., Bartoshuk, L.M., Kidd, J.R., and Duffy, V.B. Supertasting and PROP bitterness depends on more than the TAS2R38 gene. *Chem Senses* 2008;33:255–265.

He J, Goodpaster BH, Kelley DE. Effects of weight loss and physical activity on muscle lipid content and droplet size. *Obes Res.* 2004;12:761-769.

Hegele RA: Paraoxonase genes and disease. *Ann Med* 1999; 31: 217–224.

Heid CA, Stevens J, Livak KJ et al. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996;6:986-994.

Heitmann B. L., K. R. Westerterp, R. J. F. Loos, T. I. A. Sørensen, K. O’Dea, P. Mc Lean, T. K. Jensen, J. Eisenmann, J. R. Speakman, S. J. Simpson, D. R. Reed and M. S. Westerterp-Plantenga. Obesity: lessons from evolution and the environment. *Obesity reviews.* doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01007.

Helgason A, Pálsson S, Thorleifsson G, Grant SF, Emilsson V, Gunnarsdottir S, Adeyemo A, Chen Y, Chen G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Hinney A, Hansen T, Andersen G, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Schäfer H, Faruque M, Doumatey A, Zhou J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Sigurdsson G, Hebebrand J, Pedersen O, Thorsteinsdottir U, Gulcher JR, Kong A, Rotimi C, Stefánsson K. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nat Genet* 2007;39:218–225.

Hellerstein MK, et al. Effects of cigarette smoking and its cessation on lipid metabolism and energy expenditure in heavy smokers. *J. Clin. Invest.* 1994;93:265–272.

Hendriks HF, Veenstra J, van Tol A, Groener JE, Schaafsma G. Moderate doses of alcoholic beverages with dinner and postprandial high density lipoprotein composition. *Alcohol Alcohol.* 1998;33:403–10

Hermisdorff HH, Zulet MA, Puchau B, Martínez JA. Fruit and vegetable consumption and proinflammatory gene expression from peripheral blood mononuclear cells in young adults: a translational study. *Nutr Metab (Lond).* 2010;13:7:42.

Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J, Suzuki K. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev.* 2004;10: 75-90.

Hiura , Y. , Y. Hiura , C. S. Shen , Y. Kokubo , T. Okamura , T. Morisaki , H. Tomoike , T. Yoshida , H. Sakamoto , Y. Goto , et al .Identification of genetic markers associated with high-density lipoprotein-cholesterol by genome-wide screening in a Japanese population: the Suita study. *Circ. J.* 2009;73:1119 – 1126.

Hodgkinson AD, Millward BA, Demaine AG: Commentary to letter. *Diabetologia* 2002; 45: 933–935.

Hofer SE, Bennetts B, Chan AK, et al. Association between PON 1 polymorphisms, PON activity and diabetes complications. *J Diabetes Complications.* 2006;20:322–8.

Hofstetter A, Schutz Y, Jéquier E, Wahren J. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *N. Engl. J. Med.* 1986;314:79–82.

Horikoshi M, Hara K, Ito C et al. Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia* 2007;50:2461–2466

Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1994;94(4):1543-1549.

Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1994;91:4854-4858.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Sipieglman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.

Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444:860-867.



Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A et al. Association of variations in the FTO, SCG3 and MTMR9 genes with metabolic syndrome in a Japanese population. *J Hum Genet.* 2011;59(6):647–651

Huang, A.L., Chen, X., Hoon, M.A., Chandrashekar, J., Guo, W., Trankner, D., et al. The cells and logic for mammalian sour taste detection. *Nature* 2006;442:934–938.

Hubacek JA, Pitha J, Skodova Z, Poledne R, Lanska V, et al. Polymorphisms in CYP-7A1, not APOE, influence the change in plasma lipids in response to population dietary change in an 8-year follow-up; results from the Czech MONICA study. *Clin. Biochem.* 2003;36:263–67.

Hunter DJ. Gene-environment interactions in human diseases. *Nat Rev Genet.* 2005;6:287–298.

Intranuovo LR, Powers AS. The perceived bitterness of beer and 6-n-propylthiouracil (PROP) taste sensitivity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998;855:813–15.

Ishimaru, Y., Inada, H., Kubota, M., Zhuang, H., Tominaga, M., and Matsunami, H. Transient receptor potential family members PKD1L3 and PKD2L1 form a candidate sour taste receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:12569–12574.

J Audrain-McGovern and NL Benowitz. Cigarette Smoking, Nicotine, and Body Weight. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(1):164–168.

Janka Z, Juhász A, Rimanóczy A A, Boda K, Márki-Zay J, Kálmán J. Codon 311 (Cys → Ser) polymorphism of paraoxonase-2 gene is associated with apolipoprotein E4 allele in both Alzheimer's and vascular dementias. *Mol Psychiatry.* 2002;7(1):110-2.

Jo YH, Talmage DA, Role LW. Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J. Neurobiol.* 2002;53:618–632.

Johnson, L., van Jaarsveld, C. H., Emmett, P. M., Rogers, I. S. et al., Dietary energy density affects fat mass in early adolescence and is not modified by FTO variants. *PLoS ONE* 2009;4:4594.

Joslin EP. The prevention of diabetes mellitus. *JAMA.* 1921;76:79-84.

Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:473–481.

Kakuma T, Lee Y Higa, M Wang Z, Pan W., Shimomura I, Unger RH. Leptin, troglitazone and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci US A* 2000;97:8536-8541.

Kaminski LC, Henderson SA, Drewnowski A. Young women's food preferences and taste responsiveness to 6-n-propylthiouracil (PROP). *Physiol Behav* 2000;68:691-7.

Kao Y, Donaghue KC, Chan A, Bennetts BH, Knight J, Silink M: Paraoxonase gene cluster is a genetic marker for early microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 212-215.

Kathiresan , S. O. Melander , C. Guiducci , A. Surti , N. P. Burt , M. J. Rieder , G. M. Cooper , C. Roos , B. F. Voight , A. S. Havullina, et al . Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat. Genet.* 2008 .**40** :189 - 197 .

Kathiresan, S., C. J. Willer, G. M. Peloso, S. Demissie, K. Musunuru, E. E. Schadt, L. Kaplan, D. Bennett, Y. Li, T. Tanaka, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat. Genet.* 2009 . **41** : 56 - 65 .

Keller KL, Steinmann L, Nurse RJ, Tepper BJ. Genetic taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil influences food preference and reported intake in preschool children. *Appetite* 2002. 38:3-12.

Keller KL, Tepper BJ. Inherited taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil in diet and body weight in children. *Obes. Res.* 2004. 12:904-12.

Keller, K.L., Steinmann, L., Nurse, R.J., and Tepper, B.J. Genetic taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil influences food preference and reported intake in preschool children. *Appetite* 2002;38:3-12.

Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol* 2001;280:E745-E751.

Keskitalo K, Knaapila A, Kallela M, Palotie A, Wessman M, et al. Sweet taste preferences are partly genetically determined: identification of a trait locus on chromosome 16. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. 86:55-63.

Keskitalo K, Tuorila H, Spector TD, et al. Same genetic components underlie different measures of sweet taste preference. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1663-9

Keskitalo K, Tuorila H, Spector TD, et al. The Three-Factor Eating Questionnaire, body mass index, and responses to sweet and salty fatty foods: a twin study of genetic and environmental associations. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:263-71.

Keskitalo, K., Knaapila, A., Kallela, M., Palotie, A., Wessman, M., Sammalisto, S., et al. Sweet taste preferences are partly genetically determined: identification of a trait locus on chromosome 16. *Am J Clin Nutr* 2007;86:55–63.

Keskitalo, K., Tuorila, H., Spector, T.D., Cherkas, L.F., Knaapila, A., Silventoinen, K., et al. Same genetic components underlie different measures of sweet taste preference. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1663–1669.

Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, Sharp SJ, Sonestedt E, et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med.* 2011 Nov;8(11):e1001116.

Kim SYS, Obarzanek E: Childhood obesity: a new pandemic of the new millennium. *Pediatrics.* 2002;110:1003-1007.

Kim UK, Jorgenson E, Coon H, Leppert M, Risch N, et al. Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Science* 2003. 299:1221–25.

Kim UK, Wooding S, Riaz N, Jorde LB, Drayna D. Variation in the human TAS1R taste receptor genes. *Chem. Senses* 2006. 31:599–611.

Kim, U.K., and Drayna, D. Genetics of individual differences in bitter taste perception: lessons from the PTC gene. *Clin Genet* 2004;67:275–280.

Kim, U.K., Breslin, P.A., Reed, D., and Drayna, D. Genetics of human taste perception. *J Dent Res* 2004;83:448–453.

Kinnamon, S.C., and Margolskee, R.F. Mechanisms of taste transduction. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:506–513.

Kitagawa, M., Kusakabe, Y., Miura, H., Ninomiya, Y., and Hino, A. Molecular genetic identification of a candidate receptor gene for sweet taste. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;283:236–242.

Kloner RA, Rezkalla SH To drink or not to drink? That is the question. *Circulation.* 2007;116:1306–1317.

KM, Sowers JR: Obesity, hypertension, and vascular disease. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:140-4.

Konstantinidou V, Khymenets O, Covas MI, de la Torre R, Muñoz-Aguayo D, Anglada R, Farré M, Fito M. Time course of changes in the expression of insulin sensitivity-related genes after an acute load of virgin olive oil. *OMICS.* 2009;13(5):431-8.

Kontogianni MD, Vidra N, Farmaki AE, Koinaki S, Belogianni K, Sofrona S, Magkanari F, Yannakoulia M. Adherence rates to the Mediterranean diet are low in a representative sample of Greek children and adolescents. *J Nutr.* 2008;138(10):1951-6.

Kurihara, K., and Kashiwayanagi, M. Physiological studies on umami taste. *J Nutr* 2000;130:931S-934S.

Kylin E. Studies of the hypertension-hyperglycemia-hyperuricemia syndrome. *Zentralbl Inn Med.* 1923;44:105-127. (in German)

La Du BN. Structural and functional diversity of paraoxonases. *Nat Med* 1996;2:1186-7.

Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(2):125-39.

Laine H, Knuuti MJ, Ruotsalainen U, Raitakari M, Iida H, Kapanen J, et al. Insulin resistance in essential hypertension is characterized by impaired insulin stimulation of blood flow in skeletal muscle. *J Hypertens.* 1998;16:211-9.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusado E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288:2709-16.

Lappalainen T, Kolehmainen M, Schwab US, et al. Association of the FTO gene variant (rs9939609) with cardiovascular disease in men with abnormal glucose metabolism - The Finnish Diabetes Prevention Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;16.

Leon AS, Rice T, Mandel S, Després JP, Bergeron J, Gagnon J, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study. *Metabolism.* 2000;49:513-520.

Leon AS, Sanchez O. Meta-analysis of the effects of aerobic exercise training on blood lipids. *Circulation.* 2001;104:II-414-II-415.

Leus FR, Zwart M, Kastelein JJ, Voorbij HA. PON2 gene variants are associated with clinical manifestations of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients. *Atherosclerosis* 2001; 154: 641-649.

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 TY, Zhang C, Asselbergs FW, Qi L, Rimm E, Hunter DJ, Hu FB. Interaction between dietary fat intake and the cholesterol ester transfer protein Taq1B polymorphism in

relation to HDL-cholesterol concentrations among US diabetic men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1524–1529.

Li, X., Staszewski, L., Xu, H., Durick, K. Zoller, M., and Adler, E. Human receptors for sweet and umami taste. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99: 4692–4696.

Liao J, Schultz PG. Three sweet receptor genes are clustered in human chromosome 1. *Mamm Genome* 2003;14:291–301.

Liao, J., and Schultz, P.G. Three sweet receptor genes are clustered in human chromosome 1. *Mamm Genome* 2003;14:291–301.

Liem ET, Vonk JM, Sauer PJ et al. Influence of common variants near *INSIG2*, in *FTO*, and near *MC4R* genes on overweight and the metabolic profile in adolescence: the TRAILS (TRacking adolescents' individual lives survey) study. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:321–328

Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulinresistance in essential hypertension. *J Hypertens*. 1995;13:1457-1462.

Lindemann, B. Receptors and transduction in taste. *Nature* 2001;413:219–225.

Livak Kenneth J. DNA Probes Using Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET): Designs and Applications. *Methods in Molecular Biology*, 2003;212:129-147.

Loktionov A. Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases. *J. Nutr. Biochem*. 2003;14: 426–51.

Loos RJ, Bouchard C. *FTO*: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev*. 2008;9:246–50.

Looy H, Weingarten HP. Facial expressions and genetic sensitivity to 6-n-propylthiouracil predict hedonic response to sweet. *Physiol. Behav*. 1992;52:75–82.

Lopez Jimenez, N.D., Cavenagh, M.M., Sainz, E., Cruz-Ithier, M.A., Battey, J.F., and Sullivan, S.L. Two members of the TRPP family of ion channels, *Pkd1l3* and *Pkd2l1*, are coexpressed in a subset of taste receptor cells. *J Neurochem* 2006;98:68–77.

Lopez-Miranda, J., Perez-Martinez, P., Marin, C., Fuentes, F. et al., Dietary fat, genes and insulin sensitivity. *J. Mol. Med*. 2007, 85, 213–226.

Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, et al. Was the historic contribution of Spain to the Mexican gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes en Mexican-origin

populations? The Spanish Insulin Resistance Study Group, the San Antonio Heart Study, and the Mexico City Diabetes Study. *Diab Care* 2001;24:2059-64.

Lottenberg AM, Nunes VS, Nakandakare ER, Neves M, Bernik M, et al. The human cholesteryl ester transfer protein I405V polymorphism is associated with plasma cholesterol concentration and its reduction by dietary phytosterol esters. *J. Nutr.* 2003;133:1800-5.

Lu , H. , A. Inazu , Y. Moriyama , T. Higashikata , M. A. Kawashiri , W. Yu , Z. Huang , T. Okamura , and H. Mabuchi . Haplotype analyses of cholesteryl ester transfer protein gene promoter: a clue to an unsolved mystery of TaqIB polymorphism. *J. Mol. Med.* 2003;81:246 - 255 .

Lucchina LA, Curtis OF, Putnam P, Drewnowski A, Prutkin JM, et al. Psychophysical measurement of 6-n-propylthiouracil (PROP) taste perception. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998;855:816-19.

Luengo-Fernández E, Ordoñez-Rubio B, Bergua-Martínez C. Obesidad, dislipemia y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol* 2005;5(Supl):21D-29D.

Lugaz O, Pillias AM, Faurion A. A new specific ageusia: Some humans cannot taste l-glutamate. *Chem. Senses.* 2002;27:105-15.

Lukacs K, Hosszufalusi N, Dinya E, Bakacs M, Madacsy L, Panczel P. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia.* 2012;55:689-93.

Luscombe-Marsh ND, Smeets AJ, Westerterp-Plantenga MS. Taste sensitivity for monosodium glutamate and an increased liking of dietary protein. *Br J Nutr.* 2008;99:904-8.

Lyall, V., Heck, G.L., Vinnikova, A.K., Ghosh, S., Phan, T.H., Alam, R.I., et al. The mammalian amiloride-insensitive non-specific salt taste receptor is a vanilloid receptor-1 variant. *J Physiol* 2004;558:147-159.

Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, Sjögren M, Ling C, Eriksson KF, Lethagen AL, Mancarella R, Berglund G, Tuomi T, Nilsson P, Del Prato S, Groop L. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2007;117:2155-63.

M. Sjögren V., Lyssenko A., Jonsson G., Berglund P. Nilsson L. Groop M. Orho-Melander. The search for putative unifying genetic factors for components of the metabolic syndrome. *Diabetologia.* 2008; 51:2242-2251.

Mace OJ, Affleck J, Patel N, Kellett GL. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *J Physiol* 2007;582:379-92.

Mace OJ, Affleck J, Patel N, Kellett GL. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *J Physiol* 2007;582:379-92.

Macias-Gonzalez M, Cardona F, Queipo-Ortuño M, Bernal R, Martin M, Tinahones FJ. PPARgamma mRNA expression is reduced in peripheral blood mononuclear cells after fat overload in patients with metabolic syndrome. *J Nutr*. 2008;138(5):903-7.

Mackness B, Durrington PN, Abuashia B, Boulton AJ, Mackness MI. Low paraoxonase activity in type II diabetes mellitus complicated by retinopathy. *Clin Sci (Lond)*. 2000 Mar;98(3):355-63.

Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*. 1988;240:622-30.

Maiz G Alberto. El síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. *BOLETIN DE LA ESCUELA DE MEDICINA*. 2005;30:25-30.

Malcolm R, O'Neil PM, Hirsch AA, Currey HS, Moskowitz G. Taste hedonics and thresholds in obesity. *Int J Obes* 1980;4:203-12.

Martinelli N, Girelli D, Olivieri O, Cavallari U, Biscuola M, Trabetti E, Friso S, Pizzolo F, Tenuti I, Bozzini C, Villa G, Ceradini B, Sandri M, Cheng S, Grow MA, Pignatti PF, Corrocher R Interaction between metabolic syndrome and PON1 polymorphisms as a determinant of the risk of coronary artery disease. *Clin Exp Med*. 2005;5(1):20-30).

Martinelli N, Girelli D, Olivieri O, Stranieri C, Trabetti E, Pizzolo F, Friso S, Tenuti I, Cheng S, Grow MA, Pignatti PF, Corrocher R: Interaction between smoking and PON2 Ser311Cys polymorphism as a determinant of the risk of myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 14-20.

Martinelli N, Micaglio R, Consoli L, Guarini P, Grison E, Pizzolo F, Friso S, Trabetti E, Pignatti PF, Corrocher R, Olivieri O, Girelli D. Low levels of serum paraoxonase activities are characteristic of metabolic syndrome and may influence the metabolic-syndrome-related risk of coronary artery disease. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:1-9.

Martínez Larrad MT, González Sánchez JL, López A, Fernández Pérez C, Serrano Ríos M for the Segovia (Primary Care), Insulin Resistance Study Group. 18th International Diabetes Federation Congress. 24-29 August 2003, París, Francia (Sometido).

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 MÁ, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Covas MI, Fiol M, Wärnberg J, Arós F, Ruíz-Gutiérrez V, Lamuela-Raventós RM, Lapetra J, Muñoz MÁ, Martínez JA, Sáez G, Serra-Majem L, Pintó X, Mitjavila MT, Tur JA, Portillo Mdel P, Estruch R; PREDIMED Study Investigators. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol.* 2010;41(2):377-85.

Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr.* 2004 58(11):1550-2.

Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martínez-Lapiscina EH, Delgado-Rodríguez M, Vazquez Z, Benito S, Beunza JJ. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: A Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20.

Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, et al. Development and validation of a food questionnaire in Spain. *Int. J. Epidemiol.* 1993;22:512-19.

Marzi, C., Huth, C., Kolz, M., Grallert, H. et al., Variants of the transcription factor 7-like 2 gene (TCF7L2) are strongly associated with type 2 diabetes but not with the metabolic syndrome in the MONICA/KORA surveys. *Horm. Metab. Res.* 2007; 39:46-52.

Masson LF, McNeill G, Avenell A. Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:1098-111.

Mataix J. Tablas de composición de Alimentos (Spanish food composition tables). 4th ed. Granada, Spain. Universidad de Granada; 2003.

Matsunami, H., Montemayeur, J.P., and Buck, L.B. A family of candidate taste receptors in human and mouse. *Nature* 2000;404:601-604.

Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(4):637-647.

Mattes R, Labov J. Bitter taste responses to phenylthiocarbamide are not related to dietary goitrogen intake in human beings. *J. Am. Diet. Assoc.* 1989;89:692-94.

Max, M., Shanker, Y.G., Huang, L., Rong, M., Liu, Z., Campagne, F., et al. Tas1r3, encoding a new candidate taste receptor, is allelic to the sweet responsiveness locus Sac. *Nat Genet* 2001;28:58-63.

McGarry JD. Banting lectura 2001. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:7-18.



Medrano JM, Roberto Pastor-Barriuso, Raquel Boix, José L. del Barrio, Javier Damián, Rosa Álvarez, and Alejandro Marínc, on behalf of the ZACARIS study research group. Coronary Disease Risk Attributable to Cardiovascular Risk Factors in the Spanish Population. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(12):1250-6.

Melzer D, Murray A, Hurst AJ, Weedon MN, Bandinelli S, Corsi AM, Ferrucci L, Paolisso G, Guralnik JM, Frayling TM. Effects of the diabetes linked TCF7L2 polymorphism in a representative older population. *BMC Med.* 2006;20:4-34.

Menéndez AA, Duelos Marcos M, Escribano Ceruelo E. Síndrome metabólico. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2009;11:259-277.

Mennella, J.A., Pepino, M.Y., and Reed, D.R. Genetic and environmental determinants of bitter perception and sweet preferences. *Paediatrics* 2005;115:216–222.

Meseguer C, Galán I, Herruzo R, Rodríguez-Artalejo F. Trends in leisure time and occupational activity in the Madrid region, 1995-2008. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64: 21-7.  
Minetto M, Rainoldi A, Gazzoni M, Terzolo M, Borrione P, Termine A, Saba L, Dovio A, Angeli A, Paccotti P. Differential responses of serum and salivary interleukin-6 to acute strenuous exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2005;93: 679-86.

Mitchell, J. A., Church, T. S., Rankinen, T., Earnest, C. P. et al., FTO genotype and the weight loss benefits of moderate intensity exercise. *Obesity (Silver Spring, MD)* 2010;18:641–643.

Miyamoto, T., Fujiyama, R., Okada, Y., and Sato, T. Acid and salt responses in mouse taste cells. *Prog Neurobiol* 2000;62:135–157.

Miyazaki T, Shimada K, Mokuno H, Daida H. Adipocyte derived plasma protein, adiponectin, is associated with smoking status in patients with coronary artery disease. *Heart.* 2003;89:663.

Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA.* 2004;291:1238–1245.

Molecular Nutrition and Genomics: Nutrition and the Ascent of Humankind, Edited by Mark Lucock, 2007. John Wiley & Sons, Inc.

Monneuse MO, Rigal N, Frelut ML, Hladik CM, Simmen B, Pasquet P. Taste acuity of obese adolescents and changes in food neophobia and food preferences during a weight reduction session. *Appetite* 2008;50: 302–7.

Montmayeur, J.P., Liberles, S.D., Matsunami, H., and Buck, L.B. A candidate taste receptor gene near a sweet taste locus. *Nat Neurosci* 2001;4:492–498.

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 JA, Perez-Jimenez F, Marin C, Gomez P, Perez-Martinez P, et al. The effect of dietary fat on LDL size is influenced by apolipoprotein E genotype in healthy subjects. *J. Nutr.* 2004;134:2517–22.

Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo Jr CA, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 2003;348:109–118.

Muller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat. Rev. Genet.* 2003;4:315–22.

Nachtigal D, Veldhulzen M, Small D. Correlations between BMI and BOLD in medial and lateral orbitofrontal cortex during selective attention to taste. In: List of Abstracts from the Twenty-ninth Annual Meeting of the Association for Chemoreception Sciences. *Chem Senses* 2007;32:A60 (abstr).

Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada S, et al. Sweet taste receptor expressed in pancreatic beta-cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. *PLoS ONE* 2009;4:e5106.

Navarro-Allende, A., Khataan, N., and El-Sohemy, A. Impact of genetic and environmental determinants of taste with food preferences in older adults. *J Nutr Elderly.* 2008;27:267–76.

Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, Zhang Y, Ryba NJ, Zuker CS. Mammalian sweet taste receptors. *Cell* 2001;106:381–90.

Nelson, G., Chandrashekar, J., Hoon, M.A., Feng, L., Zhao, G., Ryba, N.J., et al. An amino-acid taste receptor. *Nature* 2002;416:199–202.

Nelson, G., Hoon, M.A., Chandrashekar, J., Zhang, Y., Ryba, N.J., Zuker, C.S. Mammalian sweet taste receptors. *Cell* 2001;106:381–390.

Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, Hama S, Grijalva VR, Navab M, Fogelman AM, Reddy ST: Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cellmediated oxidative modification of lowdensity lipoprotein. *J Biol Chem* 2001; 276: 44444–44449.

Ng DS, Chu T, Esposito B, et al. Paraoxonase-1 deficiency in mice predisposes to vascular inflammation, oxidative stress, and thrombogenicity in the absence of hyperlipidemia. *Cardiovasc Pathol* 2008;17:226–32.

Nicklas BJ, Ferrell RE, Bunyard LB, Berman DM, Dennis KE, Goldberg AP. Effects of apolipoprotein E genotype on dietary-induced changes in high-density lipoprotein cholesterol in obese postmenopausal women. *Metabolism*. 2002;51:853–58.

Nie, Y., Vignes, S., Hobbs, J.R., Conn, G.L., and Munger, S.D. Distinct contributions of T1R2 and T1R3 taste receptor subunits to the detection of sweet stimuli. *Curr Biol* 2005;15:1948–1952.

Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004;113:1582-1588.

Nieswind A, Krondi M, Shrott M. Genetic influences on the selection of brassica vegetables by elderly individuals. *Nutr. Res.* 1988;8:13–20

O’Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1009–1014.

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.

Ordovas , J. M. , L. A. Cupples , D. Corella , J. D. Otvos , D. Osgood , A. Martinez , C. Lahoz , O. Coltell , P. W. Wilson , E. J. Schaeffer. Association of cholesteryl ester transfer protein-TaqlB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20:1323 – 1329 .

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 genenutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation* 2002;106:2315–2321.

Ordovas JM, Corella D. Genetic variation and lipid metabolism: modulation by dietary factors. *Curr Cardiol Rep.* 2005;7(6):480-6.

Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martinez A, Lahoz C, Coltell O, Wilson PW, Schaefer EJ. Association of cholesteryl ester transfer protein-TaqlB

polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1323–1329.

Ordovás JM, Litwack-Klein L, Wilson PWF, Schaefer MM, Schaefer EJ. Apolipoprotein E isoform phenotyping methodology and population frequency with identification of apoE1 and apoE5 isoforms. *J. Lipid Res.* 1987;28:371-80.

Ordovas JM, Mooser V. The APOE locus and the pharmacogenetics of lipid response. *Curr. Opin. Lipidol.* 2002;13:113–17.

Ordovas JM, Shen J. Gene-environment interactions and susceptibility to metabolic syndrome and other chronic diseases. *J Periodontol.* 2008;79:1508-13.

Ordovas JM. Genetic polymorphisms and activity of cholesterol ester transfer protein (CETP): Should we be measuring them? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000;38:945–49.

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.

Ouellet V, Marois J, Weisnagel SJ, Jacques H.. Dietary cod protein improves insulin sensitivity in insulin-resistant men and women: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2007;30(11):2816-21.

Pan JP, Lai ST, Chiang SC, Chou SC, Chiang AN. The risk of coronary artery disease in population of Taiwan is associated with Cys-Ser 311 polymorphism of human paraoxonase (PON)-2 gene. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2002 Sep;65(9):415-21.

Pasquet P, Frelut ML, Simmen B, Hladik CM, Monneuse MO. Taste perception in massively obese and in non-obese adolescents. *Int J Pediatr Obes* 2007;2:242–8.

Paunio M, Heinonen OP, Virtamo J, Klag MJ, Manninen V, Albanes D, Comstock GW HDL cholesterol and mortality in Finnish men with special reference to alcohol intake. *Circulation.* 1994;90:2909–2918.

Pérez-López FR, Chedraui P, Haya J, Cuadros JL. Effects of the Mediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions. *Maturitas.* 2009;20:67-79.

Perkins KA. Metabolic effects of cigarette smoking. *J. Appl. Physiol.* 1992;72:401–409.

Petot GJ, Traore F, Debanne SM, Lerner AJ, Smyth KA, Friedland RP. Interactions of apolipoprotein E genotype and dietary fat intake of healthy older persons during mid-adult life. *Metabolism.* 2003;52:279–81.

Petursson H, Sigurdsson JA, Bengtsson C, Nilsen TIL, Getz L (2011) Body Configuration as a Predictor of Mortality: Comparison of Five Anthropometric Measures in a 12 Year Follow-Up of the Norwegian HUNT 2 Study. *PLoS ONE* 6(10): e26621.

Phillips Catherine, Jose Lopez-Miranda, Francisco Perez-Jimenez, Ross McManus and Helen M. Roche. Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. *Current Opinion in Cardiology* 2006,21:185–193.

Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, McManus R, Hercberg S, Lairon D, Planells R, Roche HM. Dietary saturated fat, gender and genetic variation at the TCF7L2 locus predict the development of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem.* 2012 Mar;23(3):239-44.

Phillips, C. M., Goumidi, L., Bertrais, S., Field, M. R. et al., Dietary saturated fat, gender and genetic variation at the TCF7L2 locus predict the development of metabolic syndrome. *J. Nutr. Biochem.* 2011.

Pickering G, Simunkova K, DiBattista D. Intensity of taste and astringency sensations elicited by red wines associated with sensitivity to PROP (6-n-propylthiouracil). *Food Qual. Pref.* 2004. 15:147–54.

Pinizzotto M, Castillo E, Fiaux M, Tember E, Gaillard RC, Ruiz J: Paraoxonase-2 polymorphisms are associated with nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 104–107.

Pittman, D.W., and Contreras, R.J. Rearing on basal or high dietary NaCl modifies chorda tympani nerve responses in rats. *Physiol Behav* 2002;77:277–289.

Poikolainen K. It can be bad for the heart, too—drinking patterns and coronary heart disease. *Addiction* 1998;93:1757–1759.

Povel CM, Boer JM, Reiling E, Feskens EJ. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. *Obes Rev.* 2011;11:952-67.

Precourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, Seidman E, Levy E. The three-gene paraoxonase family: Physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis.* 2011;214:20-36.

Prescott, J., and Swain-Campbell, N. Responses to repeated oral irritation by capsaicin, cinnamaldehyde and ethanol in PROP tasters and non-tasters. *Chem Senses* 2000;25:239–246.

Prescott, J., Soo, J., Campbell, H., and Roberts, C. Responses of PROP taster groups to variations in sensory qualities within foods and beverages. *Physiol Behav* 2004;82:459–469.

Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN: The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996; 33: 498– 507.

Programa para evaluación de dietas y gestión de datos de alimentación DIAL 1.0. Ortega-Anta RM., López-Sobaler, AM., Carvajales PA, Requejo-Marcos AM, Aparicio-Vizuet A, Molinero-Casares LM. Elaborado por ALCE INGENIERIA. 2008. Universidad Complutense de Madrid. [www.alceingenieria.net](http://www.alceingenieria.net)

Pronin AN, XuH, Tang H, Zhang L, Li Q, et al. Specific alleles of bitter receptor genes influence human sensitivity to the bitterness of aloin and saccharin. *Curr. Biol.* 2007. 17:1403–8.

Provencher V, Drapeau V, Tremblay A, Després JP, Lemieux S. Eating behaviors and indexes of body composition in men and women from the Québec family study. *Obes Res* 2003;11(6):783–92.

Qi L, Kang K, Zhang C, van Dam RM, Kraft P, Hunter D, Lee CH, Hu FB. Fat mass-and obesity-associated (FTO) gene variant is associated with obesity: longitudinal analyses in two cohort studies and functional test. *Diabetes* 2008;57:3145-3151.

Qi Sun, Rob M. van Dam, Donna Spiegelman, Steven B. Heymsfield, Walter C. Willett, and Frank B. Hu Comparison of Dual-Energy X-Ray Absorptiometric and Anthropometric Measures of Adiposity in Relation to Adiposity-Related Biologic Factors. *Am J epidemiol* 2010.

Gabriel R, Margarita Alonso,a Antonio Segura,b María J. Tormo,c Luis M. Artigao, José R. Banegas,e Carlos Brotons,f Roberto Elosua,g Arturo Fernández-Cruz,h Javier Muñoz, Blanca Reviriego,a and Fernando Rigo,j on behalf of the ERICE Cooperative Group. Prevalence, Geographic Distribution, and Geographic Variability of Major Cardiovascular Risk Factors in Spain. Pooled Analysis of Data From Population-Based Epidemiological Studies: The ERICE Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(10):1030-40.

Rainwater DL, Rutherford S, Dyer TD, et al. Determinants of variation in human serum paraoxonase activity. *Heredity* 2009;102:147–54.

Rallidis LS, Lekakis J, Kolomvotsou A, Zampelas A, Vamvakou G, Efstathiou S, Dimitriadis G, Raptis SA, Kremastinos DT. Close adherence to a Mediterranean diet improves endothelial function in subjects with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(2):263-8.

Rampersaud, E., Mitchell, B. D., Pollin, T. I., Fu, M. et al., Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. *Arch. Intern. Med.* 2008;168:1791–1797.

Randle P, Garland C, Hales C, Newsholme E The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-789.

Rankin KM, Godinot N, Christensen CM, Tepper BJ, Kirkmeyer SV. Assessment of different methods for 6-n-propylthiouracil status classification. See 2004. 95a, pp. 63-88.

Rantala M, Silaste ML, Tuominen A, Kaikkonen J, Salonen JT, et al. 2002. Dietary modifications and gene polymorphisms alter serum paraoxonase activity in healthy women. *J. Nutr.* 132:3012-17

Razquin C, Marti A and Martinez JA. Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPARc. Approaches for personalized nutrition. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011;55:136-149.

Razquin, C., Martinez, J. A., Martinez-Gonzalez, M. A., Bes-Rastrollo, M. et al., A 3-year intervention with a Mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in FTO and body weight changes. *Int. J. Obes.* 2010;34:266-272.

Reaven, G., Metabolic syndrome: Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002, 106, 286-288.

Ren X, Zhou L, Terwilliger R, Newton SS, de Araujo IE. Sweet taste signaling functions as a hypothalamic glucose sensor. *Front Integr Neurosci* 2009;3:12.

Richter, T.A., Caicedo, A., and Roper, S.D. Sour taste stimuli evoke Ca<sup>2+</sup> and pH responses in mouse taste cells. *J Physiol* 2003;547:475-483.

Rigo F, Frontera G, Llobera J, Rodríguez T, Borrás I, Fuentespina E. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en las Islas Baleares (estudio CORSAIB). *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1411-1419.

Robertson KS, Hawe E, Miller GJ, Talmud PJ, Humphries SE; Northwick Park Heart Study II. Human paraoxonase gene cluster polymorphisms as predictors of coronary heart disease risk in the prospective Northwick Park Heart Study II. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1639(3):203-12.

Roche HM. Fatty acids and the metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc* 2005;64:23-29.

Roche, H. M., Phillips, C., Gibney, M. J., The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc. Nutr Soc.* 2005;64:371-377.

Rodilla E, González C, Costa JA, Pascual JM. Nueva definición del síndrome metabólico: ¿mismo riesgo cardiovascular? *Rev Clin Esp.* 2007; 207(2):69-74.

Rodrigues SS, Caraher M, Trichopoulou A, de Almeida MD. Portuguese households' diet quality (adherence to Mediterranean food pattern and compliance with WHO population dietary goals): trends, regional disparities and socioeconomic determinants. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(11):1263-72.

Rodríguez-López R, González-Carpio M, Serrano MV, Torres G, García de Cáceres MT, Herrera T, Román A, Rubio M, Méndez P, Hernández-Sáez R, Núñez M, Luengo LM. [Association of FTO gene polymorphisms and morbid obesity in the population of Extremadura (Spain)]. *Endocrinol Nutr.* 2010 May;57(5):203-9.

Rodríguez-López R, González-Carpio M, Serrano MV, Torres G, García de Cáceres MT, Herrera T, Román A, Rubio M, Méndez P, Hernández-Sáez R, Núñez M, Luengo LM. Association of FTO gene polymorphisms and morbid obesity in the population of Extremadura (Spain) *Endocrinol Nutr.* 2010;57:203-9.

Romaguera D, Norat T, Mouw T, May AM, Bamia C, Slimani N, Travier N, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women. *J Nutr.* 2009;139:1728-37.

Roper, S.D. Signal transduction and information processing in mammalian taste buds. *Pflugers Arch* 2007;454:759-776.

Rosa F, Leal E, Antequera R, Vázquez J, Romero-Vecchione E. Ácido úrico: componente del riesgo cardiovascular en el Síndrome Metabólico. 2006;27.

Rosenblat M, Draganov D, Watson CE, Bisgaier CL, La Du BN, Aviram M: Mouse macrophage paraoxonase 2 activity is increased whereas cellular paraoxonase-3 activity is decreased under oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 468-474.

Ross, S. E., Hemati, N., Longo, K. A., Bennett, C. N. et al., Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science* 2000, 289, 950-953.)

Rubio AM, Jordi Salas-Salvadó, Montserrat Barbany, Basilio Moreno, Javier Aranceta, Diego Bellido, Vicente Blay, Rafaelle Carraro, Xavier Formiguera, Marius Foz, Pedro Luis de Pablos, Pedro Pablo García-Luna, José Luis Griera, Martín López de la Torre, José Alfredo Martínez, Xavier Remesar, Javier Tebar, José Vidal. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes.* 2007;7-48.

Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Serrano AM, Vargas-Ayala G, Rodriguez-Lopez L, Escalante-Acosta BA. Correlation between the levels of circulating adhesion molecules



and atherosclerosis in hypertensive type-2 diabetic patients. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(5):308-10.

Ruchat SM, Rankinen T, Weisnagel SJ, Rice T, Rao DC, Bergman RN, Bouchard C, Pérusse L. Improvements in glucose homeostasis in response to regular exercise are influenced by the PPAR $\gamma$  Pro12Ala variant: results from the HERITAGE Family Study. *Diabetologia*. 2010;53:679-89.

Ryan A, Nicklas BJ. Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese premenopausal women obese sedentary men *Diabetes Care*. 2004;27: 1699-1705.

S. Artola Menéndez, M. Duelo Marcos, E. Escribano Ceruelo. Síndrome metabólico. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11:259-277.

Sacerdote C, Guarrera S, Smith GD, Grioni S, Krogh V, et al. Lactase persistence and bitter taste response: instrumental variables and mendelian randomization in epidemiologic studies of dietary factors and cancer risk. *Am. J. Epidemiol*. 2007. 166:576–81.

Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation*. 2000;102:1893-900.18.].

Sainz, E., Korley, J.N., Battey, J.F., and Sullivan, S.L. Identification of a novel member of the T1R family of putative taste receptors. *J Neurochem* 2001;77:896–903.

Sakamoto K, McCarthy A, Smith D, Green KA, Grahame Hardie D, Ashworth A, Alessi DR. Deficiency of LKB1 in skeletal muscle prevents AMPK activation and glucose uptake during contraction. *EMBO J* 2005;24(10):1810-20.

Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Arós F, Flores G, Lapetra J, Lamuela-Raventós R, Ruiz-Gutiérrez V, Bulló M, Basora J, Covas MI; PREDIMED Study Investigators. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2449-58.

Saltiel, A.R., Kahn, C.R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414:799-806.

Sánchez-Benito JL, Sánchez-Soriano E, Ginart Suárez J. Assessment of the Mediterranean Diet Adequacy Index of a collective of young cyclists. *Nutr Hosp*. 2009;24(1):77-86.

Sánchez-Chaparro MA, Román-García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, Fernández-Meseguer A, Sainz-Gutiérrez JC, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una población laboral española. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:421-430.

Sánchez-Taínta A, Estruch R, Bulló M, Corella D, Gómez-Gracia E, Fiol M, Algorta J, Covas MI, Lapetra J, Zazpe I, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, Martínez-González MA; PREDIMED group. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(5):589-93.

Sanghera DK, Aston CE, Saha N, Kamboh MI: DNA polymorphisms in two paraoxonase genes (PON1 and PON2) are associated with the risk of coronary heart disease. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 36–44.

Saxena R, Gianniny L, Burt NP, Lyssenko V, Giuducci C, Sjögren M, Florez JC, Almgren P, Isomaa B, Orho-Melander M, Lindblad U, Daly MJ, Tuomi T, Hirschhorn JN, Ardlie KG, Groop LC, Altshuler D. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes* 2006;55:2890–2895

Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Johnson S, Ordovás JM, Schaefer MM, et al. Effects of gender and menopausal status on the association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoprotein levels: results from Framingham Offspring Study. *Arterioscler. Thromb.* 1994;14:1105-13.

Schäfer SA, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, Kantartzis K. New type 2 diabetes risk genes provide new insights in insulin secretion mechanisms. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93:9-24.

Schiffman, S.S., Lockhead, E., and Maes, F.W. Amiloride reduces the taste intensity of Na and salts and sweeteners. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:6136–6140.

Schneider HJ, Friedrich N, Klotsche J, Pieper L, Nauck M, John U, Dörr M, Felix S, Lehnert H, Pittrow D, Silber S, Völzke H, Stalla GK, Wallaschofski H, Wittchen HU. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1777-85.

Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, et al. Genomewide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2009;3: e115.

Sentí M, Tomas M, Fito M et al. “Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003;88: 5422–5426.

Sentí M, Tomás M, Fitó M, Weinbrenner T, Covas MI, Sala J, Masiá R, Marrugat J. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5422-6.

Sentí M, Tomás M, Anglada R, Elosua R, Marrugat J, Covas MI, Fitó M. Interrelationship of smoking, paraoxonase activity and leisure-time physical activity: a population-based study. *Eur J Intern Med* 2003;14:178-184.

Shigemura, N., Ohkuri, T., Sadamitsu, C., Yasumatsu, K., Yoshida, R., Beauchamp, G.K., et al. Amiloride-sensitive NaCl taste responses are associated with genetic variation of ENaC alpha-subunit in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294:R66-R75.

Simchen U, Koebnick C, Hoyer S, Issanchou S, Zunft HJ. Odour and taste sensitivity is associated with body weight and extent of misreporting of body weight. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:698-705.

Singer P. Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias. *Z Gesamte Inn Med.* 1977;32:129-133. (in German)

Sjogren M, Lyssenko V, Jonsson A et al. The search for putative unifying genetic factors for components of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2008;51:2242-2251

Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, Houmard JA, Bales CW, Kraus WE. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE — a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2004;164:31-9.

Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO2000 para la evaluación de sobrepeso y obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc).* 2000;115:587-97.

Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 2008;11:337-344.

Sofi F. The Mediterranean diet revisited: evidence of its effectiveness grows. *Curr Opin Cardiol.* 2009;24(5):442-6.

Sonestedt E, Roos C, Gullberg B, Ericson U, Wirfält E, Orho-Melander M. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1418-25.

Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res.* 2004;12:180-6.

Sorlí JV, Corella D, Francés F, Ramírez JB, González JI, Guillén M, Portolés 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. Effects of the apolipoprotein E polymorphism on plasma lipid levels and cardiovascular disease risk in a Mediterranean population. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(15):569-74.

Steemburgo T, de Azevedo MJ, Gross JL, Milagro F, Campión J, Martínez JA. The rs7204609 Polymorphism in the Fat Mass and Obesity-Associated Gene is Positively Associated With Central Obesity and Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes From Southern Brazil. *J Ren Nutr*. 2011;

Stein, L.J., Cowart, B.J., Epstein, A.N., Pilot, L.J., Laskin, C.R., and Beauchamp, G.K. Increased liking for salty foods in adolescents exposed during infancy to a chloride-deficient feeding formula. *Appetite* 1996;27:65-77.

Steinberg GR. Inflammation in obesity is the common link between defects in fatty acid metabolism and insulin resistance. *Cell Cycle* 2007;6:8:888-894.

Steinle NI, Hsueh WC, Snitker S, et al. Eating behavior in the Old Order Amish: heritability analysis and a genome-wide linkage analysis. *Am J Clin Nutr* 2002;75(6):1098-1106.

Stolerman ES, Manning AK, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, Meigs JB, Florez JC. TCF7L2 variants are associated with increased proinsulin/insulin ratios but not obesity traits in the Framingham Heart Study. *Diabetologia*. 2009;52:614-20.

Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*. 2002;287: 1420-6.

Swithers, S.E., and Davidson, T.L. A role for sweet taste: calorie predictive relations in energy regulation by rats. *Behav Neurosci* 2008;122:161-173.

Tai ES, Orдовas JM, Corella D, Deurenberg-Yap M, Chan E, et al. 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; 63:19-30.

Tamasawa N, Murakami H, Yamato K, Matsui J, Tanabe J, Suda T. Influence of apolipoprotein E genotype on the response to caloric restriction in type 2 diabetic patients with hyperlipidaemia. *Diabetes Obes. Metab*. 2003;5:345-48.

Tan S, Scherag A, Janssen O, Hahn S, Lahner H, et al. Large effects on body mass index and insulin resistance of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *BMC Medical Genetics*. 2010;11:12–21.

Tepper BJ, Koelliker Y, Lanzara C, d'Adamo P, Ferrara A, et al. Variation in the bitter-taste receptor gene TAS2R38, and adiposity in an inbred population in Italy. *Obesity*. 2008.

Tepper BJ, Koelliker Y, Zhao L, et al. Variation in the bitter-taste receptor gene TAS2R38, and adiposity in a genetically isolated population in Southern Italy. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:2289–95.

Tepper BJ, Nurse RJ. Fat perception is related to PROP taster status. *Physiol. Behav.* 1997. 61:949–54.

Tepper BJ, Nurse RJ. PROP taster status is related to the perception and preference for fat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998. 855:802–4.

Tepper BJ, Ullrich NV. Influence of genetic taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil (PROP), dietary restraint and disinhibition on body mass index in middle-aged women. *Physiol Behav.* 2002;75:305–12.

Tepper BJ. Does genetic taste sensitivity to PROP influence food preferences and body weight? *Appetite* 1999;32:422.

Tepper BJ. Nutritional Implications of Genetic Taste Variation: The role of PROP Sensitivity and others taste Phenotypes. *Annu. Rev. Nutr.* 2008;28:367-88.

Tepper, B.J. 6-n-Propylthiouracil: a genetic marker for taste, with implications for food preference and dietary habits. *Am J Hum Genet* 1998;63:1271–1276.

Teran-Garcia M, Bouchard C. Genetics of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32:89–114.

Thameem F, He X, Voruganti VS, Nath SD, Fanti P, Blangero J, Maccluer JW, Comuzzie AG, Arar NH, Abboud HE. Evaluation of polymorphisms in paraoxonase 2 (PON2) gene and their association with cardiovascular-renal disease risk in Mexican Americans. *Kidney Blood Press Res.* 2009;32(3):200-4.

Thameem F, Puppala S, Arar NH, Farook VS, Stern MP, Blangero J, Duggirala R, Abboud HE: The Cys(311)Ser polymorphism of paraoxonase 2 is associated with albumin-to-creatinine ratio in Mexican Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 416–417.

The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponible en: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf).

Thompson , A. , E. Di Angelantonio , N. Sarwar , S. Erqou , D. Saleheen , R. P. P. Dullaart , B. B. Keavney , Z. Z. Ye , and J. Danesh . Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *JAMA* . 2008;**299** : 2777 – 2788 .

Thompson , J. F. , L. S. Wood , E. H. Pickering , B. Dechairo , and C. L. Hyde High-density genotyping and functional SNP localization in the CETP gene. *J. Lipid Res.* . 2007; **48** : 434 – 443.

Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;**33**:S438–S445.

Timpson NJ, Christensen M, Lawlor DA, et al. TAS2R38 (phenylthiocarbamide) haplotypes, coronary heart disease traits, and eating behavior in the British Women's Heart and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2005;**81**:1005–11.

Timpson NJ, Christensen M, Lawlor DA, Gaunt TR, Day IN, et al. TAS2R38 (phenylthiocarbamide) haplotypes, coronary heart disease traits, and eating behavior in the British Women's Heart and Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. **81**:1005–11.

Timpson, N.J., Christensen, M., Lawlor, D.A., Gaunt, T.R., Day, L.N., and Davey Smith, G. TAS2R38 (phenylthiocarbamide) haplotypes, coronary heart disease traits, and eating behavior in the British Women's Heart and Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2005;**81**:1005–1011.

Tiret L. Gene-environment interaction: a central concept in multifactorial diseases. *Proc. Nutr. Soc.* 2002;**61**:457–63.

Tolstrup JS, Jensen MK, Tjonneland A, Overvad K, Gronbaek M. Drinking pattern and mortality in middle-aged men and women. *Addiction.* 2004;**99**:323–330.

Toma's M, Sentí M, Elosua R, Vila J, Sala J, Masia' R, Marrugat J. Interaction between the Gln-Arg 192 variants of the paraoxonase gene and oleic acid intake as a determinant of high-density lipoprotein cholesterol and paraoxonase activity. *Eur J Pharmacol*2001;**432**:121–128.

Toma's M, Sentí M, García-Faria F, Vila J, Torrents A, Covas M, Marrugat J. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;**20**:2113–2119.

Tomas M, Senti M, Elosua R, Vila J, Sala J, et al.. Interaction between the Gln- Arg 192 variants of the paraoxonase gene and oleic acid intake as a determinant of high-density lipoprotein cholesterol and paraoxonase activity. *Eur. J. Pharmacol.* 2001;**432**:121–28.

- Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H, B. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2009;19:10-15.
- Tordoff, M.G. How do non-nutritive sweeteners increase food intake? *Appetite* 1988;11:5-11.
- Tou JC, Wade CE. Determinants affecting physical activity levels in animal models. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227:587-600
- Treva T. Atlas of chronic obstructive pulmonary disease. 1st ed. Parthenon, 2004:119-23
- Trevisan M, Dorn J, Falkner K, Russell M, Ram M, Muti P, Freudenheim JL, Nochajski T, Hovey K. Drinking pattern and risk of non-fatal myocardial infarction: a population-based case-control study. *Addiction.* 2004;99:313-322.
- Tung YC, Ayuso E, Shan X, et al. Hypothalamic-specific manipulation of Fto, the ortholog of the human obesity gene FTO, affects food intake in rats. *PLoS One.*2010; 19(5).
- Turnbull, B., and Matisoo-Smith, E. Taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil (PROP) predicts acceptance of bitter-tasting spinach in 3-6 year old children. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1101-1105.
- U.S. Department of Health and Human Services. Data2010: the Healthy People 2010 database. Available at <http://wonder.cdc.gov/data2010>.
- Ukkola O, Bouchard C. Clustering of metabolic abnormalities in obese individuals: the role of genetic factors. *Ann Med* 2001;33:79-90.
- Vague J. La différentiation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med.* 1947;30:339-340. (in French)
- Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008;18:158-168.
- Valdivielso P, Sánchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, Cabrera-Sierra M, Sainz-Gutiérrez JC, Fernández-Labandera C, et al. Association of moderate and severe hypertriglyceridemia with obesity, diabetes mellitus and vascular disease in the Spanish working population: results of the Icaria study. *Atherosclerosis.* 2009;207: 573-8.
- Van Diepen S, Scholten AM, Korobili C, Kyrli D, Tsigga M, Van Dieijen T, Kotzamanidis C, Grammatikopoulou MG. Greater Mediterranean diet adherence is observed in Dutch compared with Greek university students. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;18.

Van Ommen B, Stierum R. 2002. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Curr. Opin. Biotechnol.* 13:517-21

Varo JJ, Miguel A Martínez-González, Jokin de Irala-Estévez, John Kearney, Michael Gibney and J Alfredo Martínez. Distribution and determinants of sedentary lifestyles in the European Union. *International Journal of Epidemiology* 2003;32:138-146.

Vaxillaire M, Veslot J, Dina C, Proença C, Cauchi S, Charpentier G, Tichet J, Fumeron F, Marre M, Meyre D, Balkau B, Froguel P; DESIR Study Group. Impact of common type 2 diabetes risk polymorphisms in the DESIR prospective study., *Diabetes.* 2008;57:244-54.

Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. *Estudio Hispalid. Med Clin (Barc)* 2006;127:331-334.

Villar Álvarez F, Banegas JR, Donado Campos JM, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2003. Madrid: Ergon; 2003.

Vimalaswaran, K. S., Li, S., Zhao, J. H., Luan, J. et al., Physical activity attenuates the body mass index-increasing influence of genetic variation in the FTO gene. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;90:425-428.

Vincent S, Planells R, Defoort C, Bernard MC, Gerber M, et al. Genetic polymorphisms and lipoprotein responses to diets. *Proc. Nutr. Soc.* 2002; 61:427-34.

Vioque J y Quiles J. Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana. Departamento de Salud Pública. Alicante 2003.

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 J, Kuusisto J, Vanttinen M, Kuulasmaa T, Lindström J, Tuomilehto J, Uusitupa M, Laakso M. Variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene predict conversion to type 2 diabetes in the Finnish Diabetes prevention study and are associated with impaired glucose regulation and impaired insulin secretion. *Diabetologia* 2007; 50:1192-200.

Wang JC, Hinrichs AL, Bertelsen S, Stock H, Budde JP, et al.. Functional variants in TAS2R38 and TAS2R16 influence alcohol consumption in high-risk families of African-American origin. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2007;31:209-15.



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.

Wannamethee SG, Camargo CA Jr, Manson JE, Willett WC, Rimm EB. Alcohol drinking patterns and risk of type 2 diabetes mellitus among younger women. *Arch Intern Med*. 2003;163:1329-36.

Watson AD, Berliner JA, Hama SY, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995;96:2882-91.

Wehr E, Schweighofer N, Moller R, Giuliani A, Pieber TR, et al. Association of FTO gene with hyperandrogenemia and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2010;59:575-580.

Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA*. 2004;292:1188-94.

Weisgraber K.H., S.C. Rall Jr, R.W. Mahley. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J Biol Chem*. 1981;256:9077-83.

Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1785-8.

Whissell-Buechy D, Wills C. Male and female correlations for taster (P.T.C.) phenotypes and rate of adolescent development. *Ann. Hum. Biol.* 1989. 16:131-46.

Whissell-Buechy D. Effects of age and sex on taste sensitivity to phenylthiocarbamide (PTC) in the Berkeley Guidance sample. *Chem. Senses*. 1990. 15:39-57.

Whissell-Buechy, D. Effects of age and sex on taste sensitivity to phenylthiocarbamide (PTC) in the Berkeley Guidance sample. *Chem Senses* 1990;15:39-57.

Wicks RJ. RNA molecular weight determination by agarose gel electrophoresis using formaldehyde as denaturant: comparison of RNA and DNA molecular weight markers. *Int J Biochem*. 1986;18:277-8.

Wilding JPH. The importance of free fatty acids in the development of Type 2 diabetes. *Diabetes Medicine* 2007; 24:934-945.

Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:323-341.

Wise, P.M., Hansen, J.L., Reed, D.R., and Breslin, P.A.). Twin study of the heritability of recognition thresholds for sour and salty taste. *Chem Senses* 2007;32:749–754.

World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org., 1999 (Tech. Rep. Ser., no. WHO/NCD/NCS/99.2.

Woschnagg H, Stollberger C, Finsterer J. Loss of taste is loss of weight. *Lancet* 2002;359:891.

Yackinous CA, Guinard JX. Relation between PROP (6-n-propylthiouracil) taster status, taste anatomy and dietary intake measures for young men and women. *Appetite* 2002. 38:201–9.

Yan XS, Patel N, Smelser D, Gerhard G, Stark A. The FTO Gene, Its Variants and Post-menopausal Breast Cancer. *Clin Med Res.* 2011;9(3-4):143. PS2-41:

Yeomans M, Tepper B, Rietzschel J, Prescott J. Human hedonic responses to sweetness: role of taste genetics and anatomy. *Physiol. Behav.* 2007. 91:264–73.

Yeste D, Betancourt S, Gussinyé M, Carrascosa A: intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. *Med Clin Barc* 2005;125:405-408.

Yin W, Rubenstein DA. Differences between mainstream and sidestream tobacco smoke extracts and nicotine in the activation and aggregation of platelets subjected to cardiovascular conditions in diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2012

Yoon YS, Oh SW, Baik HW, Park HS, Kim WY Alcohol consumption and the metabolic syndrome in Korean adults: the 1998 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:217–224.

Young RL, Sutherland K, Pezos N, et al. Expression of taste molecules in the upper gastrointestinal tract in humans with and without type 2 diabetes. *Gut* 2009;58:337–46.

Young RL, Sutherland K, Pezos N, et al. Expression of taste molecules in the upper gastrointestinal tract in humans with and without type 2 diabetes. *Gut* 2009;58:337–46.

Zachary T. Bloomgarden MD. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:933-9.

Zafiroopoulos A, Linardakis M, Jansen EH, Tsatsakis AM, Kafatos A, Tzanakakis GN. Paraoxonase 1 R/Q alleles are associated with differential accumulation of saturated versus 20:5n3 fatty acid in human adipose tissue. *J Lipid Res.* 2010;51(7):1991-2000.

Zafra, M.A., Molina, F., and Puerto, A. The neural/cephalic phase reflexes in the physiology of nutrition. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:1032–1044.

Zhang L, Curhan GC, Hu FB, Rimm EB, Forman JP. Association between passive and active smoking and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2011;34(4):892-7.  
Zhao GQ, Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Erlenbach I, et al. The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell*. 2003;115:255–66.

Zhao L, Kirkmeyer SV, Tepper BJ. A paper screening test to assess genetic taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil. *Physiol. Behav*. 2003. 78:625–33.

Zhao L, Tepper BJ. Perception and acceptance of selected high-intensity sweeteners and blends in model soft drinks by propylthiouracil (PROP) nontasters and supertasters. *Food Qual. Pref*. 2007. 18:531–40.

Zheng H, Berthoud HR. Neural systems controlling the drive to eat: mind versus metabolism. *Physiology (Bethesda)* 2008;23:75–83.

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.

Ziegler O, Quilliot D, Guerci B, Drouin P. Macronutriments, masse grasse, flux d'acides gras et insulinosensibilité. *Diabetes Metabol*. 2001;27:261-70.

Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-787.

Zulet MA, Puchau B, Martínez JA. Fruit and vegetable consumption and proinflammatory gene expression from peripheral blood mononuclear cells in young adults: a translational study. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;13:7:42.



<b>Figura 1.1.</b> Prevalencia de Síndrome Metabólico por rangos de edad.....	16
<b>Figura 1.2.</b> Desarrollo y progresión del síndrome metabólico. Fuente: Roche HM. 2005.....	18
<b>Figura 1.3</b> Etiopatogenia y consecuencias cardiovasculares del SM. Fuente: Maiz GA, 2005.....	21
<b>Figura 1.4</b> La Alimentación es el resultado del equilibrio entre la percepción del gusto y otros factores: el estado nutricional, la fisiología, el medio ambiente, y factores socioculturales. Fuente: (Garcia-Bailo, B: 2009).....	29
<b>Figura 1.5</b> Los receptores de sabores en la lengua.....	30
<b>Figura 1.6</b> Los estudios de asociación han vinculado a la variación genética en los receptores del gusto con el riesgo de enfermedades crónicas. Fuente: Garcia-Bailo B et al 2009.....	31
<b>Figura 1.7</b> Pirámide de Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual. Fuente: Bach-Faig A et al, 2011.....	41
<b>Figura 1.8</b> Variantes genéticas comunes y factores ambientales en el desarrollo de SM. Fuente: Perez-Martinez P et al, 2011.....	43
<b>Figura 3.1</b> Unidades de Bebida estándar en España. Fuente: Saunders y cols., 1993.....	60
<b>Figura 3.2</b> Material utilizado en el estudio. Bioimpedanciómetro, esfingomanómetro automático y cinta métrica.....	65
<b>Figura 3.3</b> Hoja de anotación para percepción de sabores amargos PTC y PROP.....	69
<b>Figura 3.4 y 3.5</b> Material: Panel de 4 sabores, agua, bastones algodón.....	70
<b>Figura 3.6</b> Hoja de anotación para percepción de sabores dulce, umami, salado y ácido.....	70
<b>Figura 3.7</b> Cómo la sonda con la secuencia complementaria al DNA molde, se une de manera específica y durante la elongación, la polimerasa ejerce su actividad 5`exonucleasa, permitiendo la liberación del fluorocromo, y consecuentemente la emisión de fluorescencia.....	74
<b>Figura 3.8</b> Ejemplo de discriminación alélica.....	75
<b>Figura 3.9.</b> Hoja de registro de alícuotas de plasma y suero.....	86
<b>Figura 4.1</b> Promedio de tiempo dedicado a realizar ejercicio físico (min/sem).....	92
<b>Figura 4.2</b> Actividades físicas más frecuentes en la población total.....	92
<b>Figura 4.3</b> Porcentaje de sujetos que realizan al menos 20 minutos de caminata al día por género.....	93
<b>Figura 4.4</b> Promedio de actividad física (MET´s/sem) entre hombres y mujeres.....	93
<b>Figura 4.5</b> Actividad física por rangos de edad por género.....	94
<b>Figura 4.6</b> Estatus tabáquico de la población total.....	95
<b>Figura 4.7</b> Consumo promedio de alcohol por día por género.....	96
<b>Figura 4.8</b> Consumo promedio de bebidas alcohólicas entre semana (g/alcohol día).....	97

<b>Figura 4.9</b> Consumo de bebidas alcohólicas durante fin de semana (g/alcohol) día.....	98
<b>Figura 4.10</b> Consumo de alcohol (gramos/alcohol/semana) por categoría de consumo, población total y por género.....	99
<b>Figura 4.11</b> Patrón alimenticio de la población en estudio. Promedio de consumo.....	101
<b>Figura 4.12</b> Patrón alimenticio de la población en estudio por género, alimentos expresados en número de raciones por semana.....	103
<b>Figura 4.13</b> Adherencia a Dieta mediterránea comparada por género.....	104
<b>Figura 4.14</b> Prevalencia de normopeso, sobrepeso y obesidad según IMC ((kg/m <sup>2</sup> ) en la población total.....	105
<b>Figura 4.15</b> Prevalencia de factores de riesgo de ECV en la población total.....	106
<b>Figura 4.16</b> Prevalencia de HAS, hiperuricemia e IMC≥25 por género.....	107
<b>Figura 4.17</b> Prevalencia de síndrome metabólico según ATP-III e IDF en la población total de la muestra OBENUTIC.....	107
<b>Figura 4.18</b> Diferencia en la actividad física (MET's/sem) en la población total y por género, de acuerdo a la presencia de síndrome metabólico.....	110
<b>Figura 4.19</b> Consumo de alcohol (g/d) en hombres, entresemana y fin de semana.....	112
<b>Figura 4.20</b> Consumo de alcohol (g/d) en mujeres, entresemana y fin de semana.....	112
<b>Figura 4.21</b> Diferencias significativas en la dieta de la población en su conjunto, en función de la presencia de síndrome metabólico.....	113
<b>Figura 4.22</b> Adherencia a dieta mediterránea y síndrome metabólico. *p<0.05 con X <sup>2</sup> .....	116
<b>Figura 4.23</b> Asociación entre genotipo del rs1861868 del gen FTO y el peso corporal.....	121
<b>Figura 4.24</b> Asociación entre genotipo del rs1861868 del gen FTO y la concentración de triglicéridos séricos.....	121
<b>Figura 4.25</b> Asociación entre el genotipo FTO y el índice cintura-estatura, ajustado por edad y actividad física en un modelo de regresión lineal.....	123
<b>Figura 4.26</b> Asociación del genotipo A/gen FTO y disglucemia-IDF (glicemia ≥100mg/dl) en hombres.....	126
<b>Figura 4.27</b> Asociación del genotipo A/gen FTO y disglucemia-ATP-III (glicemia ≥110mg/dl en población general.....	126
<b>Figura 4.28</b> Proporción de hombres con obesidad central (ATP-III) de acuerdo al genotipo del polimorfismo rs1861868 del gen FTO.....	126
<b>Figura 4.29</b> Proporción de hombres con síndrome metabólico portadores del alelo A del gen FTO (rs1861868) comparados con los hombres homocigotos al alelo GG. Riesgo calculado por medio de regresión logística, ajustado por actividad física .....	128
<b>Figura 4.30</b> Efecto de la interacción entre actividad física baja y consumo de ácidos grasos saturados sobre el peso corporal, asociado a los portadores del alelo minoritario del polimorfismo rs1861868 del gen FTO. El valor de p es ajustado por edad y género mediante regresión lineal.....	130
<b>Figura 4.31</b> Efecto de la interacción entre actividad física baja y alto consumo de ácidos grasos saturados sobre el IMC, asociado a los portadores del alelo minoritario del polimorfismo rs1861868 del gen FTO. El valor de p es ajustado por edad, y consumo de AGS mediante regresión lineal.....	131

<b>Figura 4.32</b> Efecto de la interacción entre actividad física baja y alto consumo de ácidos grasos saturados sobre la circunferencia de cintura, asociado a los portadores del alelo minoritario del polimorfismo rs1861868 del gen FTO. El valor de p es ajustado por edad, y consumo de AGS mediante regresión lineal.....	132
<b>Figura 4.33.</b> Niveles de triglicéridos y colesterol total en individuos con actividad física alta, según el genotipo del polimorfismo rs1861868 del gen FTO. Valor de p ajustado por edad.....	133
<b>Figura 4.34</b> Efecto de la interacción entre la actividad física y alelo T del gen TCF7L2 sobre la glicemia en población general. El valor de p es ajustado por género, edad, actividad física y consumo de AGS mediante regresión lineal.....	138
<b>Figura 4.35</b> Efecto de la interacción entre la obesidad y alelo T del gen TCF7L2 sobre la glicemia en población general. El valor de p es ajustado por género, edad e IMC mediante regresión lineal.....	139
<b>Figura 4.36</b> Efecto de la interacción entre el consumo de hidratos de carbono y alelo T del gen TCF7L2 sobre la glicemia en población general. El valor de p es ajustado por género, edad, IMC y consumo de HC mediante regresión lineal.....	140
<b>Figura 4.37.</b> Niveles de tensión arterial sistólica en obesos y no obesos (IMC) según el genotipo del polimorfismo Q192R del gen PON1. Valor de p ajustado por edad, género, y actividad física con modelo de regresión lineal.....	144
<b>Figura 4.38</b> Niveles de glucosa en obesos y no obesos (circunferencia de cintura/criterio IDF) según el genotipo del polimorfismo Q192R de PON1.....	144
<b>Figura 4.39</b> Relación colesterol total/colesterol HDL en obesos y no obesos según el genotipo del polimorfismo Q192R de PON1.....	145
<b>Figura 4.40</b> Relación entre los niveles de cHDL y triglicéridos en individuos con genotipo Q192R y la actividad física. El valor de p ajustada por edad, género e IMC.....	146
<b>Figura 4.41</b> Relación CT/HDL en individuos según el genotipo Q192R y que realizan baja actividad física. El valor de p ajustada por edad, género e IMC.....	146
<b>Figura 4.42</b> Porcentaje de individuos con síndrome metabólico (IDF) y actividad física baja y su asociación con genotipo Q192R del gen PON1.....	147
<b>Figura 4.43</b> Asociación entre la tensión arterial diastólica de acuerdo al genotipo L55M del gen PON1 en población general. Valor de OR y p ajustada por edad, IMC y actividad física en un modelo de regresión lineal.....	148
<b>Figura 4.44</b> Niveles de colesterol total en mujeres con genotipo L55M de PON1 y actividad física. Valor de p obtenido por regresión lineal, ajustado por actividad física.....	150
<b>Figura 4.45</b> Niveles de colesterol LDL en función del polimorfismo L55M del gen PON1. Valor de p ajustado por edad por regresión lineal.....	150
<b>Figura 4.46</b> Asociación entre triglicéridos y polimorfismo L55M del gen PON1. Valor de p ajustado por género, edad y actividad física en un modelo de regresión lineal.....	151
<b>Figura 4.47</b> Riesgo de hipertensión arterial asociado a los portadores del alelo minoritario del polimorfismo rs854560 del gen PON1, efecto alelo dependiente. El valor de p es ajustado por género, edad, IMC y consumo de alcohol mediante regresión logística. Las barras de error representan el intervalo de confianza al 95%.....	152

<b>Figura 4.48</b> Riesgo de hipertensión arterial asociado a los portadores del alelo minoritario del polimorfismo rs854560 y del rs663 del gen PON1. El valor de p es ajustado por género, edad, IMC, consumo de ácidos grasos y alcohol, mediante regresión logística. Las barras de error representan el intervalo de confianza al 95%.....	154
<b>Figura 4.49</b> Riesgo de síndrome metabólico asociado a los portadores del alelo minoritario del polimorfismo rs854560 y del rs663 del gen PON1. El valor de p es ajustado por actividad física y consumo de ácidos grasos, mediante regresión logística. Las barras de error representan el intervalo de confianza al 95%.....	155
<b>Figura 4.50</b> Promedio de percepción del sabor amargo/PTC. Expresada en molaridad.....	160
<b>Figura 4.51</b> Promedio de percepción del sabor amargo/PROP por género, expresada en molaridad.....	161
<b>Figura 4.52</b> Promedio de percepción del sabor dulce por género, expresada en molaridad.....	161
<b>Figura 4.53</b> Promedio de percepción del sabor Umami, expresada en molaridad.....	162
<b>Figura 4.54</b> Promedio de percepción del sabor Ácido por género, expresada en molaridad.....	162
<b>Figura 4.55</b> Promedio de percepción del sabor Salado por género, expresada en molaridad.....	163
<b>Figura 4.56</b> Estatus de percepción sabor amargo (PROP) por género.....	165
<b>Figura 4.57</b> Consumo de alimentos y el estatus de catador para PROP en individuos sin síndrome metabólico (ATP-III). Valor p ajustado por género en un modelo de regresión lineal. El consumo está expresado en medias de raciones por semana y las barras de error representan el IC al 95%.....	168
<b>Figura 4.58</b> Consumo de alimentos y el estatus de catador para PROP en individuos con y sin obesidad-( $IMC \geq 30$ ). Valor p ajustado por género en un modelo de regresión lineal. El consumo está expresado en medias de raciones por semana y las barras de error representan el IC al 95%. BA: bebidas amargas (café, te verde, vino tinto cerveza y tónica, C: carnes rojas, S: sodas.....	169
<b>Figura 4.59</b> Consumo de alcohol y el estatus de catador para PROP en individuos con síndrome metabólico-ATP-III. Valor p ajustado por género en un modelo de regresión lineal. El consumo de alcohol está expresado en medias de gramos de alcohol por día y las barras de error representan el IC al 95%.....	171
<b>Figura 4.60</b> Consumo de vino tinto y cerveza en fin de semana en individuos con y sin obesidad. Valor de p para diferencia de medias con ANOVA, las barras de error representan el IC al 95%, de acuerdo a la presencia de obesidad.....	172
<b>Figura 4.61</b> Percepción del sabor amargo (PROP) en individuos con $IMC \geq 25$ IMC: índice de masa corporal ( $kg/m^2$ ). Valor p para diferencia de medias con ANOVA y OR con regresión logística.....	173
<b>Figura 4.62</b> Percepción del sabor amargo (PTC) en hombres con sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ). Para ver valores de p referirse a la tabla 4.90.....	175
<b>Figura 4.63</b> Percepción del sabor amargo (PTC) en mujeres con sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ). Para ver valores de p referirse a la tabla 4.90.....	177



---

<b>Figura 4.64</b> Diferencias en el estatus catador para el sabor dulce por género.....	185
<b>Figura 4.65</b> Riesgo de diabetes y síndrome metabólico asociado al estatus de supercatador al dulce. El valor de p de la OR es ajustado por edad, mediante regresión logística. Las barras de error representan el intervalo de confianza al 95%.....	190
<b>Figura 4.66</b> Efecto de la interacción entre síndrome metabólico y genotipo del polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 sobre la percepción al sabor dulce. El valor de p es ajustado por edad, mediante regresión lineal.....	190
<b>Figura 4.67</b> Riesgo de síndrome metabólico, obesidad e hipertrigliceridemia asociado al genotipo ValVal del polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2.....	197
<b>Figura 4.68</b> Diferencias en el estatus catador para el sabor Umami por género.....	198
<b>Figura 4.69</b> Diferencias en el estatus catador para el sabor ácido por género.....	202
<b>Figura 4.70</b> Diferencias en la percepción al sabor salado por género.....	209
<b>Figura 4.71</b> Puntaje promedio de adherencia a dieta mediterránea por género. Valor de p con anova.....	216
<b>Figura 4.72</b> Diferencia entre hombres y mujeres en la adherencia a dieta mediterránea.....	217
<b>Figura 4.73</b> Preferencias al sabor amargo entre hombres y mujeres. Valor de p obtenido por X <sup>2</sup> .....	218
<b>Figura 4.74</b> Preferencias al sabor dulce entre hombres y mujeres. Valor de p obtenido por X <sup>2</sup> .....	219
<b>Figura 4.75</b> Preferencias al sabor picante entre hombres y mujeres. Valor de p obtenido por X <sup>2</sup> .....	219
<b>Figura 4.76</b> Percepción del sabor amargo/PTC en población general PREDIMED.....	226
<b>Figura 4.77</b> Percepción del sabor amargo/PROP en población general PREDIMED.....	226
<b>Figura 4.78</b> Percepción del sabor dulce en población general PREDIMED.....	227
<b>Figura 4.79</b> Percepción del sabor umami en población general PREDIMED.....	227
<b>Figura 4.80</b> Percepción del sabor ácido en población general PREDIMED.....	228
<b>Figura 4.81</b> Percepción del sabor salado en población general PREDIMED.....	228



Tabla 1.1 Diferentes definiciones y clasificaciones de Síndrome metabólico (Alberti et al, 2006) .....	15
Tabla 1.2 Relación entre factores dietéticos y actividad de PON1.....	18
Tabla 3.1 CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRANEA.....	64
Tabla 3.2 Preparación de disoluciones para prueba de sabores amargos.....	68
Tabla 3.3 Preparación de disoluciones para prueba de sabores.....	70
Tabla 3.4 Polimorfismos seleccionados para el estudio del síndrome metabólico.....	74
Tabla 4.1 Características antropométricas y clínicas de la población total comparada por género.....	91
Tabla 4.2 Promedio de actividad física en equivalentes metabólicos por género.....	94
Tabla 4.3 Promedio de actividad física en equivalentes metabólicos por género y por grupos de edad.....	94
Tabla 4.4 Consumo de bebidas alcohólicas entre semana (gr/alcohol) por género.....	97
Tabla 4.5 Consumo de bebidas alcohólicas durante el fin de semana (g/día) por género en la población total OBENUTIC.....	98
Tabla 4.6 Consumo promedio de macronutrientes en la población total y por género.....	100
Tabla 4.7 Consumo promedio de los principales grupos de alimentos (veces/semana).....	102
Tabla 4.8 Adherencia a dieta mediterránea dividida por grupos de edad en la población total.....	104
Tabla 4.9 Prevalencia de los principales factores de riesgo de Enfermedad Cardiovascular asociados a síndrome metabólico.....	106
Tabla 4.10 Prevalencia de componentes individuales de Síndrome Metabólico y prevalencia total, según los criterios del ATP-III e IDF en la población total de OBENUTIC.....	108
Tabla 4.11 Consumo de alcohol (g/d) por género de acuerdo a la presencia de síndrome metabólico (criterios IDF), entre semana y en fin de semana.....	112
Tabla 4.12 Consumo de macronutrientes en relación al síndrome metabólico\$ en población general de OBENUTIC.....	113
Tabla 4.13 Consumo de macronutrientes por género en relación al síndrome metabólico.....	114
Tabla 4.14 Adherencia a la DM y prevalencia de síndrome metabólico.....	115
Tabla 4.15 Adherencia a dieta mediterránea y Síndrome Metabólico (criterios del ATP-III e IDF).....	116
Tabla 4.16 Adherencia a la dieta mediterránea y perfil metabólico y clínico de la población total de pacientes.....	118
Tabla 4.17 Frecuencias genotípicas de los polimorfismos de los genes estudiados según el género.....	119
Tabla 4.18 Frecuencias alélicas de los polimorfismos de los genes estudiados.....	120

Tabla 4.19 Características antropométricas y clínicas asociadas a obesidad, en población total y estratificada por género, en función del genotipo de FTO.....	122
Tabla 4.20 Características clínicas y metabólicas asociadas a los componentes del síndrome metabólico, en población total y estratificada por género, en función del genotipo de FTO.....	124
Tabla 4.21 Porcentaje de individuos con síndrome metabólico (IDF) de acuerdo al genotipo rs1861868 del gen FTO.....	127
Tabla 4.22 Porcentaje de individuos con síndrome metabólico (IDF) de acuerdo al genotipo rs1861868 del gen FTO.....	128
Tabla 4.23 Variables clínicas y metabólicas de acuerdo al genotipo de FTO (rs1861868), estratificado por nivel de actividad física.....	129
Tabla 4.24 Asociación entre glicemia y peso, en función del genotipo de TCF7L2, en población total y estratificada por género.....	134
Tabla 4.25 Proporción de individuos con disglucemia de acuerdo a criterios ADA/IDF/ATP-III en función del genotipo r s7903146 del gen TCF7L2.....	135
Tabla 4.26 Peso y glucosa, en población total y estratificada por género, según el genotipo de TCF7L2 (Modelo dominante y modelo recesivo).....	136
Tabla 4.27 Variable clínicas asociadas a síndrome metabólico, en mujeres con obesidad (IMC≥30), en función del genotipo de TCF7L2.....	137
Tabla 4.28 Porcentaje de individuos con Síndrome Metabólico (IDF) de acuerdo al genotipo r s7903146 del gen TCF7L2.....	141
Tabla 4.29 Asociación entre las variables metabólicas, en función del genotipo del polimorfismo Q192R del gen PON1, en población total y estratificada por género.....	142
Tabla 4.30 Asociación entre las variables bioquímicas, en función del genotipo del polimorfismo Q192R del gen PON1, en población total y estratificada por género.....	143
Tabla 4.31 Asociación entre las variables metabólicas, en función del genotipo del polimorfismo L55M del gen PON1, en población total y estratificada por género.....	148
Tabla 4.32 Asociación entre las variables bioquímicas, en función del genotipo del polimorfismo L55M del gen PON1, en población total y estratificada por género.....	149
Tabla 4.33 Prevalencia de las preferencias de los sabores en la población general y por género de la población de OBENUTIC.....	156
Tabla 4.34 Prevalencia de las preferencias alimentarias en la población general y por género.....	157
Tabla 4.35 Asociación entre las preferencias alimentarias y las variables antropométricas y clínicas más importantes asociadas a síndrome metabólico, en la población general OBENUTIC.....	159
Tabla 4.36 Clasificación del estatus de percepción de sabores en la población general.....	164
Tabla 4.37 Clasificación del estatus de percepción de sabores en la población general por género.....	164
Tabla 4.38 Correlación entre la percepción de los diferentes sabores en la población general.....	165
Tabla 4.39 Consumo de alimentos (número de veces por semana) en función del estatus de catador PROP en la población general.....	167

Tabla 4.40 Composición de la dieta según el estatus de catador para PROP en la población total OBENUTIC.....	170
Tabla 4.41 Consumo de alcohol y el estatus de catador para PROP en individuos con síndrome metabólico-ATP-III.....	171
Tabla 4.42 Asociación entre el estatus catador-PTC y las variables antropométricas y clínicas más importantes asociadas al síndrome metabólico en hombres con sobrepeso (IMC $\geq$ 25).....	174
Tabla 4.43 Asociación entre el estatus catador-PTC y el perfil bioquímico en hombres con sobrepeso (IMC $\geq$ 25).....	175
Tabla 4.44 Asociación entre el estatus catador para PTC y las variables metabólicas más importantes asociadas al síndrome metabólico en mujeres con sobrepeso (IMC $\geq$ 25).....	176
Tabla 4.45 Frecuencia del estatus de catador para PROP y el polimorfismo A49P del gen TAS2R38 (modelo aditivo) en la población general de OBENUTIC.....	179
Tabla 4.46 Relación entre el estatus de catador para PTC y el polimorfismo A49P del gen TAS2R38 (modelo aditivo) en la población general de OBENUTIC.....	180
Tabla 4.47 relación entre el estatus de catador para PROP y el polimorfismo A49P del gen TAS2R38 (modelo recesivo) en la población general de OBENUTIC.....	180
Tabla 4.48 Relación entre el estatus de catador para PTC y el polimorfismo A49P del gen TAS2R38 (modelo recesivo) en la población general de OBENUTIC.....	181
Tabla 4.49 Consumo de alimentos y polimorfismo A49P del gen TAS2R38 en mujeres de la muestra OBENUTIC.....	182
Tabla 4.50 Consumo de nutrientes y polimorfismo A49P del gen TAS2R38 en población general.....	183
Tabla 4.51 Polimorfismo A49P del gen TAS2R38 y variables metabólicas en población general de OBENUTIC.....	184
Tabla 4.52 Composición de la dieta en función del estatus de catador para Dulce en población general de OBENUTIC.....	186
Tabla 4.53 Composición de la dieta en función del estatus de catador para Dulce en población con IMC $\geq$ 25 de la muestra de OBENUTIC.....	187
Tabla 4.54 Relación entre estatus de catador para el dulce y variables metabólicas en la población general OBENUTIC.....	188
Tabla 4.55 Relación entre estatus de catador para el dulce y variables clínicas en individuos con IMC $\geq$ 25 de la muestra de OBENUTIC.....	189
Tabla 4.56 Distribución del genotipo de TAS1R2 por estatus de percepción del sabor dulce en la población general OBENUTIC.....	190
Tabla 4.57 Percepción del sabor dulce de acuerdo al genotipo de TAS1R2 estratificando por síndrome metabólico (ATP-III) en la población de OBENUTIC.....	191
Tabla 4.58 Distribución del genotipo de TAS1R2 (rs35874116) en la población general OBENUTIC de acuerdo a síndrome metabólico-ATP-III.....	191
Tabla 4.59 Consumo de alimentos y polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 en población sin síndrome metabólico.....	193
Tabla 4.60 Consumo de alimentos y polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 en población con síndrome metabólico.....	193

Tabla 4.61 Consumo de nutrientes y polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 en hombres con síndrome metabólico.....	193
Tabla 4.62 Consumo de nutrientes y polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 en mujeres con síndrome metabólico.....	194
Tabla 4.63 Consumo de alcohol y polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 en mujeres con síndrome metabólico.....	195
Tabla 4.64 Tipo de bebidas alcohólicas y frecuencia de consumo y polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 en mujeres con síndrome metabólico.....	195
Tabla 4.65 Polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 y variables clínicas en hombres de la población general de la muestra de OBENUTIC.....	196
Tabla 4.66 Polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2 y variables clínicas en mujeres de la población general de la muestra de OBENUTIC.....	196
Tabla 4.67 Consumo de alimentos y percepción del sabor umami en mujeres de población general.....	198
Tabla 4.68 Consumo de alimentos en función del estatus de catador al sabor umami en mujeres de población general de la muestra OBENUTIC.....	199
Tabla 4.69 Consumo de nutrientes y percepción al sabor umami en población con sobrepeso (IMC $\geq$ 25).....	199
Tabla 4.70 Percepción del sabor umami y variables clínicas en población general de la muestra de OBENUTIC.....	201
Tabla 4.71 Percepción del sabor umami y variables clínicas en población con síndrome metabólico de la muestra de OBENUTIC.....	201
Tabla 4.72 Consumo de alimentos en función del estatus de catador al sabor ACIDO en población general OBENUTIC.....	203
Tabla 4.73 Consumo de alimentos función del estatus de catador al sabor ACIDO en población general OBENUTIC, dividido por género.....	204
Tabla 4.74 Tipo de bebidas alcohólicas y frecuencia de consumo de acuerdo a la percepción al sabor ácido en hombres y mujeres de la población con Síndrome metabólico de OBENUTIC.....	205
Tabla 4.75 Composición de la dieta en función del estatus de catador para ACIDO en población con IMC $\geq$ 25 en hombres de la muestra de OBENUTIC.....	206
Tabla 4.76 Relación entre estatus de catador para el ACIDO y variables clínicas en hombres y mujeres de la muestra de OBENUTIC.....	206
Tabla 4.77 Relación entre estatus de catador para el sabor ácido y el riesgo de hipercolesterolemia en mujeres de la población general OBENUTIC.....	207
Tabla 4.78 Relación entre estatus de catador para el sabor ácido y el riesgo de sobrepeso y obesidad en hombres de la población general OBENUTIC.....	207
Tabla 4.79 Relación entre estatus de catador para el sabor ácido y el riesgo de diabetes (por 3 criterios diagnósticos) en hombres de la población general OBENUTIC.....	208
Tabla 4.80 Relación entre estatus de catador para el sabor ácido y el riesgo de síndrome metabólico en hombres de la población general OBENUTIC.....	208
Tabla 4.81 Consumo de alimentos en función del estatus de catador al sabor salado en población general OBENUTIC.....	210

Tabla 4.82 Consumo de alimentos en función del estatus de catador al sabor SALADO en población con sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ), dividido por género.....	210
Tabla 4.83 Tipo de bebidas alcohólicas y frecuencia de consumo de acuerdo a la percepción al sabor ácido en hombres y mujeres de la población general de OBENUTIC.....	210
Tabla 4.84 Composición de la dieta en función del estatus de catador para salado en hombres de acuerdo al sobrepeso de la muestra de OBENUTIC .....	212
Tabla 4.85 Relación entre estatus de catador para el sabor salado y variables clínicas en hombres y mujeres de la muestra de OBENUTIC.....	212
Tabla 4.86 Relación entre estatus de catador para el sabor salado y variables clínicas en hombres y mujeres con sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ) de la muestra de OBENUTIC.....	213
Tabla 4.87 Relación entre estatus de catador para el sabor salado y el riesgo de DIABETES TIPO 2 (ATP-III) en hombres de la población general OBENUTIC.....	214
Tabla 4.88 Relación entre estatus de catador para el sabor salado y el riesgo de síndrome metabólico (ATP-III) en hombres de la población general OBENUTIC.....	214
Tabla 4.89 Relación entre estatus de catador para el sabor salado y el polimorfismo Ile191Val del gen TAS1R2, en individuos con síndrome metabólico de la muestra OBENUTIC.....	215
Tabla 4.90 Prevalencia de las preferencias de los sabores por género de la población de PREDIMED.....	218
Tabla 4.91 Prevalencia de las preferencias alimentarias en la población general PREDIMED estratificado por género.....	220-221
Tabla 4.92 Promedio de percepción del sabor amargo/PTC entre hombres y mujeres de la población PREDIMED.....	222
Tabla 4.93 Promedio de percepción del sabor amargo/PROP entre hombres y mujeres de la población PREDIMED.....	223
Tabla 4.94 Promedio de percepción del sabor dulce entre hombres y mujeres de la población PREDIMED.....	223
Tabla 4.95 Promedio de percepción del sabor umami entre hombres y mujeres de la población PREDIMED.....	224
Tabla 4.96 Promedio de percepción del sabor ácido entre hombres y mujeres de la población PREDIMED.....	224
Tabla 4.97 Promedio de percepción del sabor salado entre hombres y mujeres de la población PREDIMED.....	225
Tabla 4.98 Clasificación del estatus de percepción de sabores en la población general de la submuestra PREDIMED.....	226
Tabla 4.99 Clasificación del estatus de percepción de sabores por género en la submuestra PREDIMED.....	229
Tabla 4.100 Adherencia a la dieta mediterránea de acuerdo al estatus de percepción del sabor dulce en hombres de la submuestra PREDIMED.....	230
Tabla 4.101 Adherencia a la dieta mediterránea de acuerdo al estatus de percepción del sabor umami en hombres de la submuestra PREDIMED.....	230
Tabla 4.102 Adherencia a la dieta mediterránea de acuerdo al estatus de percepción del sabor ácido en hombres de la submuestra PREDIMED.....	230
Tabla 4.103 Adherencia a la dieta mediterránea de acuerdo al estatus de percepción del sabor salado en hombres de la submuestra PREDIMED.....	231

Tabla 4.104 Parámetros clínicos y antropométricos basales de la población en estudio.....	232
Tabla 4.105 Características basales de los pacientes al asignarlos al grupo de estudio.....	233
Tabla 4.106 Consumo de los principales nutrientes en el grupo de intervención con consumo de pescado, durante las 3 visitas pacientes estudio Pescanova.....	234
Tabla 4.107 Consumo de principales nutrientes en el grupo de control, sin consumo de pescado, durante las 3 visitas.....	235
Tabla 4.108 Cambios en las principales variables clínicas y metabólicas en respuesta a la intervención a los dos meses en el estudio Pescanova. (GRUPO PESCADO A CONTROL).....	237
Tabla 4.109 Cambios en las principales variables clínicas y metabólicas en respuesta a la intervención a los dos meses, estudio Pescanova (GRUPO CONTROL A PESCADO).....	238



