



Universitat de València

Facultad de Medicina y Odontología

Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública,

Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal

Programa de Doctorado E 265 Salut Pública i Medicina Legal

**Influencia de la dieta vegetariana
higienista en los niveles de lípidos en
plasma, parámetros antropométricos y de
composición corporal. Modulación del
efecto por variaciones genéticas.**

Tesis doctoral presentada por:

Laura Quiles Guiñau

Licenciada en Medicina y Cirugía

Para la obtención del Grado de Doctora en Medicina

Valencia, 2012

Dirigida por los profesores:

Dra. Dolores Corella Piquer

Dra. Olga Portolés Reparaz

Dr. José Vicente Sorlí Guerola

Dedicatoria

A mis padres, Dolores y Armando, que siempre han estado junto a mi.

A mi tía abuela Lolita de 90 años, y a todas las mujeres de su generación que quisieran haber dedicado su vida al estudio y la ciencia.

A Marcos, porque con él cada día la vida es bella.

Agradecimientos

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

A mis directores de tesis, Dolores, Olga y José Vicente, por su inestimable ayuda y continua supervisión, sin la cual no habría sido posible llevar a cabo esta investigación.

A mis compañeras de laboratorio, Carol, Eva, Laura y Marisa, cuya experiencia y buenos consejos fueron fundamentales en las labores técnicas.

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

A Paco, porque siempre estaba allí para resolver los problemas informáticos.

A Almu y Julio, responsables de la Fundación "Los Madroños", por abrirme las puertas de la Casa de Reposo y permitir que se efectuara el trabajo de campo.

Sin olvidar la valiosa y desinteresada aportación de todas las personas que se presentaron como voluntarias para participar como sujetos de investigación; sin ellos no se hubiese realizado esta tesis.

ÍNDICE

TERMINOLOGÍA.....	10
1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1 CONCEPTO DE ALIMENTACIÓN SALUDABLE	15
1.2 EVOLUCIÓN DE LA ALIMENTACIÓN HUMANA	17
1.3 EVOLUCIÓN DE LA ALIMENTACIÓN ESPAÑOLA EN LOS SIGLOS XX Y XXI	19
1.4 CONCEPTO DE DIETA VEGETARIANA O VEGETARIANISMO.....	22
1.5 MOTIVACIONES ADOPTADAS POR LA POBLACIÓN VEGETARIANA.....	24
1.6 TIPOS DE DIETA VEGETARIANA	33
1.7 DIETA VEGETARIANA Y SALUD	42
1.8 SOBREPESO Y OBESIDAD.....	47
1.9 METABOLISMO LIPÍDICO.....	57
1.10 DISLIPEMIA.....	68
1.11 FACTORES GENÉTICOS EN EL METABOLISMO LIPÍDICO Y LA OBESIDAD	87
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	105
2.1 HIPÓTESIS.....	105
2.2 OBJETIVOS.....	105
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	107
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	107
3.2 DESCRIPCIÓN DE LOS PARTICIPANTES.....	107
3.3 DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN	108
3.4 DESCRIPCIÓN DEL CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS	112
3.5 DETERMINACIÓN DE DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL	113
3.6 DETERMINACIÓN DE CONSTANTES VITALES.....	119
3.7 DETERMINACIÓN DE LÍPIDOS PLASMÁTICOS Y GLUCEMIA.....	120

3.8 ANÁLISIS GENÉTICOS. EXTRACCIÓN DE ADN Y POLIMORFISMOS	122
3.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	132
4. RESULTADOS.....	137
4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA ESTUDIADA	137
4.2 PREVALENCIA DE LAS VARIANTES GENÉTICAS ESTUDIADAS	160
4.3 CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS, DE COMPOSICIÓN CORPORAL Y BIOQUÍMICOS TRAS LA INTERVENCIÓN	165
4.4 ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS CON PARÁMETROS BASALES E INFLUENCIA EN LA RESPUESTA A LA DIETA	169
5. DISCUSIÓN.....	241
5.1 INFLUENCIA DE LA INTERVENCIÓN DIETÉTICA EN LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y LIPÍDICOS	241
5.2 POLIMORFISMO -514C/T (RS1800588) EN EL GEN DE LA LIPASA HEPÁTICA (LH O LIPC)	246
5.3 POLIMORFISMO TAQIB EN EL GEN DE LA CETP (CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN)	251
5.4 POLIMORFISMO RS7903146 C>T EN EL GEN TCF7L2 (TRANSCRIPTION FACTOR 7- LIKE 2)	254
5.5 POLIMORFISMO -2548G/A EN EL GEN DE LA LEPTINA	260
5.6 POLIMORFISMO Q223R EN EL GEN DEL RECEPTOR DE LA LEPTINA	263
5.7 POLIMORFISMO PRO12ALA (RS1801282) EN EL GEN DEL PPAR γ	267
5.8 POLIMORFISMO GLY482SER (+1564G/A) EN EL GEN DEL COACTIVADOR 1 DEL PPAR γ (PGC1A)	273
5.9 POLIMORFISMO RS69939609 T>A EN EL GEN DEL FTO (FAT MASS AND OBESITY- ASSOCIATED)	276
5.10 POLIMORFISMO RS17782313 T>C EN EL GEN DE LA MELANOCORTINA (MCR4)...	281
5.11 POLIMORFISMO RS17300539G>A EN EL GEN DE LA ADIPONECTINA	283

6. CONCLUSIONES.....	291
7. BIBLIOGRAFÍA.....	293
8. ÍNDICE DE FIGURAS.....	337
9. ÍNDICE DE TABLAS.....	341
ANEXOS.....	347
ANEXO 1. HOJA INFORMATIVA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	347
ANEXO 2. MENÚS DE LA INTERVENCIÓN DIETÉTICA	349
ANEXO 3. VALORACIÓN NUTRICIONAL DE LOS MENÚS	350
ANEXO 4. CUESTIONARIO PARA EL ESTUDIO DE LAS VARIABLES AMBIENTALES	358
ANEXO 5. CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS (CFCA).....	360

TERMINOLOGÍA

Las abreviaturas utilizadas en esta tesis son las siguientes:

4-AAP	Aminoantipirina
a.C.:	Antes de Cristo
A:	Adenina.
ABC1:	ATP-Binding Cassette protein A1
ACAT:	Acil colesterol acil transferasa
ACV:	Accidentes Cerebro-Vasculares
ADIPOQ:	Gen de la Adiponectina
ADN:	Ácido Desoxirribonucleico
AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AG:	Ácidos Grasos
AGM:	Ácidos Grasos Monoinsaturados
AGP:	Ácidos Grasos Poliinsaturados
AGS:	Ácidos Grasos Saturados
AHA:	American Heart Association
Ala:	Alanina
AMP:	Adenosin Monofosfato
AMPK:	AMP protein-kinasa
Apo:	Apolipoproteína
ARN:	Ácido Ribonucleico
C:	Citosina.
CCK:	Colecistoquinina.
CETP:	Proteína de transferencia de ésteres de colesterol
CFCA:	Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos
CIWF:	Compassion in World Farming
COX:	Ciclooxigenasa

DHA:	Ácido Docosahexaenoico
DT:	Desviación Típica
ECV:	Enfermedades Cardio-Vasculares
EDTA:	Ácido etilendiaminotetraacético
EEUU:	Estados Unidos de América
Enf.:	Enfermedad
EPA:	Ácido eicosapentaenoico
FAO:	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FC:	Frecuencia cardíaca
FRET:	Transferencia de energía de resonancia de Förster o transferencia de energía de resonancia fluorescente
FTO:	Gen asociado con la masa grasa y la obesidad (Fat Mass and Obesity-Associated)
G:	Guanina.
GLP-1:	Péptido 1 análogo al Glucagón
GLUT4:	Gen del Transportador Endógeno de Glucosa
Gly:	Glicina
GWAS:	Genome Wide Association Study
HC:	Hidratos de Carbono
HDL:	Lipoproteína de alta densidad (High Density Lipoprotein)
HMG:	High Mobility Group
HTGL:	Triglicérido Lipasa Hepática
ICAM:	Intercellular Adhesion Molecule
ICC:	Índice de Cintura y Cadera
IDL:	Lipoproteína de densidad intermedia (Intermediate Density Lipoprotein)
IGF:	Insulin-like Growth Factor-I
IL:	Interleukina
IMC:	Índice de Masa Corporal
ISRS:	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
JAK:	Janus Activated Kinase
kcal:	Kilocaloría
kDa:	kilodalton
LCAT:	Lecitina Colesterol Acil Transferasa
LDL:	Low Density Lipoprotein

LEP:	Leptina
LH:	Lipasa Hepática
LIPC:	Lipasa Hepática
LPL:	Lipoprotein Lipasa
MC4R:	Gen del Receptor de la Melanocortina
MTP:	Microsomal Transfer Protein
NAD:	Nicotinamida Adenina Dinucleótido
NCBI:	National Center for Biotechnology Information
NIH:	National Institute of Health
NPY:	Neuropéptido Y
NTC:	No Template Control
OMS:	Organización Mundial para la Salud
ONU:	Organización de Naciones Unidas
p.e.:	Por ejemplo
PCR:	Proteína C Reactiva
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa
PCR-RFLPs:	Polymerase Chain Reaction-Restriction fragment length polymorphism
PGC-1:	Coactivador-1 del PPAR γ
PGH:	Proyecto Genoma Humano
PIB:	Producto Interior Bruto
PLTP:	Proteína de transferencia de los fosfolípidos
POD:	Peroxidasa
PPAR:	Receptor Activado por el Proliferador de Peroxisomas
PREDIMED:	Prevención con Dieta Mediterránea
Pro:	Prolina
Rlep:	Receptor de la Leptina
RXR:	Retinoic C Receptor
SAOS:	Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
Sd.:	Síndrome
SEDAC:	Socioeconomic Data and Applications Center
SEEDO:	Sociedad Española para el Estudio De la Obesidad
Ser:	Serina
SIDA:	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SNC:	Sistema Nervioso Central
SNP:	Single Nucleotide Polimorphism
SR-BI:	Scavenger Receptor Class BI
T:	Timina
TAD:	Tensión Arterial Diastólica
TAS:	Tensión Arterial Sistólica
TCF4:	Factor de transcripción 4 de la célula
TCF7L2:	Transcription Factor 7-like 2
TE:	Tris Edta
TNF:	Factor de Necrosis Tumoral
UBE:	Unidad de Bebida Estándar
UCP:	Proteína Desacoplante (Uncoupling Protein)
UNEP:	United Nations Environment Programme
VCAM:	Vascular Cell Adhesion Molecule
VLDL:	Lipoproteína de muy baja densidad (Very Low Density Lipoprotein)
VNTR:	Número Variable de Tandem Repeats
WHO:	World Health Organization
Wnt:	Wingless-type signaling pathway

1.1 Concepto de alimentación saludable

Hace más de dos mil años, Hipócrates, precursor de la medicina, enunció el aforismo *“Que tu alimento sea tu medicina, y tu medicina tu alimento”*. Este aforismo pone de manifiesto el importante papel que juega la alimentación en el mantenimiento de la salud.

En los países industrializados, en las últimas décadas, se han producido profundos cambios en el estilo de vida y en la alimentación. Los datos epidemiológicos actuales muestran cómo la alimentación actual, constituye uno de los factores más importantes relacionados con el incremento de la prevalencia de las enfermedades no transmisibles más relevantes (enfermedades cardiovasculares, obesidad, diabetes tipo 2 y algunos tipos de cáncer).

Desde la Food and Nutrition Board, de la Academia Nacional de Ciencias de EEUU, se sugiere el concepto de Alimentación Saludable, como estrategia para mejorar el nivel de salud de la población (James WPT et al, 1988).

Con el fin de desarrollar este concepto, se enuncian a continuación un conjunto de definiciones que se engloban y subyacen bajo la expresión “Alimentación Saludable”.

Se define el término alimentación como *“La acción de dar o recibir nutrición. La toma o provisión de alimento”* (Dorland, 2005).

Los alimentos forman parte cotidiana de nuestros hábitos. Como constituyentes de la alimentación, se exponen dos definiciones del término alimento:

- *“Alimento es todo producto natural o elaborado, sólido o líquido, que contenga uno o varios de los nutrientes que el organismo humano precisa para desarrollar sus funciones vitales”* (Pamplona Roger J, 2007).
- *“Alimento es toda sustancia, sólida o líquida, de origen vegetal o de origen animal, consumida por un ser vivo para responder a las necesidades nutricionales de su organismo. Los alimentos cumplen 3 funciones principales:*
 - *Van a permitir al organismo que los ingiere y los transforma producir la energía que necesita.*
 - *Proporcionan “materiales” necesarios para el crecimiento y/o para la renovación incesante de los constituyentes del organismo.*
 - *Aportan en pequeñas cantidades, ciertas sustancias indispensables para el funcionamiento plenamente satisfactorio de las reacciones biológicas que tienen lugar permanentemente en las células (por ejemplo vitaminas u oligoelementos minerales)”* (Dupin H, 1997).

Como integrantes de los alimentos, se define el término **nutriente** como:

- *“Nutriente: que alimenta, que proporciona nutrición. Alimento u otra sustancia que proporciona energía o material estructural para la supervivencia y el crecimiento de un organismo vivo”* (Dorland, 2005).
- *“Nutriente es todo cuerpo simple o compuesto, orgánico o mineral que tiene las características siguientes: entra en la composición de ciertos alimentos; puede ser absorbido por las células intestinales (enterocitos) y pasar a la circulación; puede ser utilizado por el organismo para contribuir a la satisfacción de las necesidades nutricionales (bien necesidades energéticas, bien necesidades específicas)”* (Dupin H, 1997).
- *“Se puede decir más simplemente: los nutrientes representan los elementos útiles y asimilables proporcionados al organismo tras la digestión de los alimentos”* (Dupin H, 1997).

Los nutrientes son extraídos y absorbidos a partir de los alimentos, para integrarlos en los procesos metabólicos celulares mediante la función de **nutrición**:

- *“Nutrición: ingestión y metabolización de los nutrientes por el organismo, de modo que pueda mantenerse vivo y crecer”* (Dorland, 2005).
- *“Nutrición: conjunto de procesos por los cuales los organismos vivos ingieren alimentos, los degradan en sus constituyentes, absorben estos constituyentes simples y los utilizan para el mantenimiento de su vida, el funcionamiento normal de sus tejidos y órganos, y eventualmente su crecimiento”* (Dupin H, 1997).

En base a estas definiciones, podemos definir una **alimentación saludable**, como aquella capaz de prevenir las carencias nutricionales y de cubrir las necesidades energéticas de la persona, aportando todos los nutrientes necesarios, en la proporción adecuada, así como la energía suficiente, en función de las etapas fisiológicas de la vida. Además se trata de una alimentación que

proporciona bienestar, salud y longevidad, reduciendo el riesgo de padecer enfermedades crónicas relacionadas con la alimentación (Bizkarra K, 2011).

Con el fin de alcanzar el objetivo de una alimentación saludable, el ser humano presenta una gran capacidad de adaptación fisiológica a diferentes tipos de combinación de alimentos o **dietas**:

- *“Dieta, del griego diaita, forma de vida, es el aporte acostumbrado de alimentos y bebidas que recibe una persona a diario, que incluye o excluye determinados tipos de alimentos”* (Dorland, 2005).
- *“Dieta: el término inglés diet significa régimen alimentario (conjunto de los alimentos ingeridos por una persona en un tiempo determinado, un día por ejemplo, o bien consumo alimentario medio de un individuo). En francés el término dieta es la mayoría de las veces utilizado en el sentido de “restricción alimentaria o ausencia de toma de alimento. De hecho, dieta significa utilización normal y razonada de los alimentos para satisfacer las necesidades fisiológicas del organismo”* (Dupin H, 1997).

A lo largo de su evolución en el planeta, el ser humano ha ido adaptando su dieta a los alimentos disponibles, cualesquiera que estos fueran. Es por ello, que pueden incluirse en la dieta alimentos de todo tipo, tanto de origen animal, como vegetal e incluso mineral. Esta gran variedad de alimentos permite múltiples combinaciones para dar lugar a diferentes dietas. Sin embargo, el hecho de que podamos comer toda esta variedad de alimentos, no significa que todos ellos sean igualmente idóneos para mantener una buena salud.

1.2 Evolución de la alimentación humana

La posibilidad actual de poder elegir los alimentos constituyentes de la dieta de un individuo, con el fin de mantener una alimentación saludable, es una situación excepcional en la historia de la Humanidad. La dieta a lo largo de los tiempos ha sido más una cuestión de supervivencia y adaptación al medio y a los alimentos disponibles, que una elección libre basada en el razonamiento. La historia de la alimentación muestra cómo los diferentes tipos de modelo alimentario actuales son el resultado de una larga evolución paralela al desarrollo técnico, económico, social y psicológico de los pueblos.

En líneas generales Cladian J, distingue tres etapas en la evolución de la alimentación humana, que se exponen a continuación (Dupin H, 1997).

1.2.1 Primera época: la economía alimentaria preagrícola

Periodo que se extiende desde el origen de la Humanidad, hace aproximadamente 2,5 millones de años, hasta el inicio del Neolítico (7000 a.C.).

La especie humana, integrada en el orden de los primates, tenía originariamente un comportamiento omnívoro, dominado por el frugivorismo. Su dieta se basaba en la recolección de vegetales silvestres, y en menor medida, también en la recolección animal de insectos y pequeños animales que se defendían mal. Se trataba de una alimentación propia de poblaciones nómadas, obligadas a recorrer grandes distancias para buscar alimentos. Posteriormente se incorporó la caza menor, la pesca y se desarrolló el uso del fuego y utensilios en el proceso de la preparación de los alimentos.

La caza mayor y el gran carnivorismo, se considera un comportamiento adquirido posteriormente, a causa de la necesidad de adaptación al medio mediante la elasticidad del régimen alimentario. Durante la aparición de los periodos glaciales, que transforman durante más de 200.000 años Europa y gran parte de Asia en regiones árticas, los seres humanos han de alimentarse sobretodo de la caza y la pesca, como alimentos mayoritariamente disponibles.

1.2.2 Segunda época: la economía alimentaria agrícola

Periodo que data de hace unos 15.000 años, aproximadamente.

El descubrimiento del cultivo del suelo se inicia en Asia occidental. Inicialmente se basa en el cultivo de hortalizas, tubérculos y árboles frutales. Más adelante se desarrolla la agricultura de los cereales, el primero de ellos, el mijo.

Del periodo de la recolección, se pasa a seleccionar un número limitado de especies vegetales que pasan a formar parte de las plantas cultivadas.

El sedentarismo que supone el cultivo, que dificulta la recolección y la caza, conlleva el desarrollo de la domesticación y cría de animales.

Esta nueva situación permite mitigar el riesgo de hambrunas, se pueden crear reservas de alimentos y disminuye la incertidumbre alimentaria. En consecuencia, la vida agrícola supone la aparición de asentamientos y el aumento de la densidad de la población, creándose así la base de la civilización moderna.

En un primer momento se desarrolla la agricultura y la ganadería a un nivel doméstico destinado al autoconsumo. Más adelante, se evolucionará hacia una mayor complejidad social y económica, apareciendo la producción agrícola y ganadera para la comercialización.

1.2.3 Tercera época: la economía alimentaria industrial internacionalizada

Periodo comprendido desde la Revolución Industrial en el siglo XIX hasta nuestros días.

La aparición del modelo industrial supone el surgimiento de una nueva estructura económica, social y alimentaria, actualmente en plena evolución.

La Revolución Industrial supone el éxodo de los campesinos hacia las ciudades. Los ciudadanos adoptan un nuevo estilo de vida. Las máquinas reducen los esfuerzos físicos en el trabajo y en consecuencia las necesidades energéticas en la alimentación.

Además, la transformación de la técnica agrícola y ganadera hacia la producción intensiva multiplica la disponibilidad de alimentos y mejora su calidad. Progresivamente, ligado a la abundancia de alimentos, aparece el concepto de consumidor, que se vuelve exigente y pide alimentos de calidad, que hasta hace poco sólo estaban al alcance de una pequeña minoría privilegiada.

La alimentación cambia hacia nuevos patrones, lo que también supone un cambio en el tipo de patologías ligadas a la alimentación.

No obstante, no todas las regiones del mundo han alcanzado esta tercera etapa. Amplias zonas no se han beneficiado aún de estos progresos, con lo que se ha generado una importante separación entre los países ricos o desarrollados y los países pobres o subdesarrollados.

1.3 Evolución de la alimentación española en los siglos XX y XXI

Hasta bien avanzado el siglo XX, amplios sectores de la población española sufrían de desnutrición y subalimentación. La producción de alimentos era limitada y escasa, a causa de factores geográficos, estructurales y climáticos. La mayoría de la población no comía lo suficiente, ni tampoco lo más adecuado.

La dieta estaba basada fundamentalmente en los cereales, las legumbres, los tubérculos, las verduras, las frutas y en menor medida el pescado, muchas veces en salazón, por la dificultad de acceso o conservación del pescado fresco (figura 1.1). Tan sólo ocasionalmente, los pocos que se lo podían permitir, consumían carne y huevos.



Figura 1.1. “La Mona, almacén de salazones y alpargatas”, Pza. del Guerrillero Romeu, nº 55-56 (Valencia), año 1946. Archivos de Oliver-Orellano M.

Tras el periodo de la postguerra, desde la desaparición de la cartilla de racionamiento en 1952 y progresivamente a lo largo de la década de 1960, la mayoría de la población alcanza una alimentación suficiente. Se produce un aumento lento, pero regular, en la ingesta de calorías y de alimentos protéicos de origen animal. De este modo, la dieta media terminó por alcanzar unos parámetros acordes con el equilibrio de nutrientes que recomendaban los organismos internacionales (Salas-Salvadó J, 2005).

La mejora del nivel de vida y del poder adquisitivo, paradójicamente, condujo a la tendencia a un consumo cada vez mayor de ciertos alimentos, proporción que no se correspondía con una alimentación saludable. En este sentido, a finales del siglo XX, respecto a principios del siglo, se observa que en los últimos 50 años (Dupin H, 1997; Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, 2011):

- Se duplica el consumo de carne. Ha habido una “democratización del consumo de carne”: toda la población tiene medios suficientes para comer carne diariamente, a excepción de los grupos más desfavorecidos (desempleados, ancianos con rentas bajas). Actualmente el consumo de carne y productos

cárnicos es prácticamente el doble que el consumo de productos de la pesca, siendo la carne de ave la más consumida.

- Se reduce el consumo de pescado azul, que es sustituido por el de pescado blanco y moluscos. El pescado fresco es sustituido progresivamente por pescados congelados o preparaciones industriales (conservas, platos precocinados). El 11% de la población no consume pescado, ni ningún otro producto de la pesca.
- Aumenta el consumo de huevos de forma notable, en buena medida debido a la utilización de huevos en productos derivados de la industria alimentaria.
- Se incrementa de manera considerable el consumo de leche y productos lácteos como quesos y yogures.
- Aumenta el consumo de azúcar refinado y de productos de pastelería industrial, confitería, refrescos y bebidas edulcoradas.
- Aunque el aceite de oliva sigue siendo el más consumido, va disminuyendo en su consumo a favor de otros aceites de semillas.
- Disminuye el consumo de cereales, legumbres y patatas.
- Disminuye el consumo de frutas, verduras y hortalizas. Sólo el 43% de la población española consume hortalizas diariamente y la cantidad media de consumo de fruta es de menos de tres piezas al día.

Las consecuencias nutricionales de esta evolución en la alimentación suponen por un lado aspectos favorables, tales como la abundancia y variedad de los alimentos disponibles, la democratización de alimentos como la carne, así como un mayor control de la calidad higiénica de los alimentos. Por otro lado se constatan efectos desfavorables:

- Las proteínas representan del 16% al 18% de la ración energética total (13% a 15% hace 30 años), por encima del 13% recomendado por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (2000). Además, el espacio correspondiente a las proteínas de origen vegetal ha sido progresivamente ocupado por las proteínas de origen animal, lo que supone una mayor presencia de grasa saturada en la dieta.
- Los carbohidratos representan en torno al 45% de la ración energética total, frente al 50% recomendado por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (2000). Además se produce una sustitución de gran parte de los alimentos con carbohidratos complejos de absorción lenta, por otros ricos en carbohidratos simples de absorción rápida.
- Los lípidos representan en torno al 35% de la ración energética total, frente al intervalo de 30-35% recomendado por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (2000). Este incremento se debe a la disminución del consumo de pan, patatas, tubérculos y legumbres, que son sustituidos por alimentos como la carne, los lácteos y los alimentos preparados industriales.
- En cuanto a la naturaleza de la grasa ingerida: se produce un incremento en la ingesta de grasa saturada, que se sitúa en torno al 10% de la energía total ingerida, por encima de la recomendación del 8% de la energía total, mientras que se reduce la ingesta de grasa monoinsaturada, que se sitúa en el 15% de la energía total ingerida (frente a la recomendación del 15-20%).

- También se reduce la ingesta de fibra dietética, en torno a 17 g/día, por debajo de los objetivos nutricionales (>25 g/día) consensuados para la población española (Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, 2000).

A esta situación se une la paradoja de “las deficiencias en situación de abundancia”: el 60% del aporte energético proviene de alimentos que tienen un elevado valor energético, pero que son pobres en minerales y vitaminas. El profesor Jean Trémolières describió hace ya 30 años esta situación, apuntando el concepto de las “calorías vacías”. Se observa un número importante de personas con deficiencias de minerales (hierro, oligoelementos) y vitaminas en una situación de abundancia de alimentos (Dupin H, 1997).

Actualmente la dieta pobre en carbohidratos de absorción lenta y fibra, y excesiva en proteínas y grasas saturadas, unida a una progresiva disminución de la actividad física, ha favorecido el aumento en la prevalencia de problemas de salud asociados a la sobrealimentación. Así se constata, por ejemplo que la prevalencia de la obesidad se haya incrementado progresivamente en los últimos años en España: en torno al 13% en 2003 y al 17% en 2009 (Encuesta Nacional de Salud de España, 2003 y 2009).

1.4 Concepto de dieta vegetariana o vegetarianismo

El vegetarianismo es el régimen alimentario que tiene como principio la abstención del consumo de carne y pescado, así como sus derivados.

Las palabras «vegetariano» y «vegetarianismo» fueron empleadas por primera vez por la primera asociación vegetariana del mundo, la Vegetarian Society, fundada el 30 de septiembre de 1842 en Manchester. Con anterioridad, se empleaba en su lugar las expresiones «dieta vegetal» o «dieta pitagórica», debido a que los seguidores de Pitágoras seguían dietas vegetarianas.

Los registros más tempranos de vegetarianismo datan del siglo VI a.C. en la antigua India y Grecia. Se promovía la adhesión a este tipo de alimentación por parte de grupos religiosos y filosóficos, en relación con la idea de la no violencia (llamada Ahimsa en India).

Mientras que en la cultura oriental el vegetarianismo ha pervivido hasta nuestros días ligado a la tradición cultural y religiosa de cada región, en Occidente, tras la cristianización del Imperio Romano, el vegetarianismo progresivamente desapareció prácticamente de Europa. Tan sólo sobrevivía su práctica durante el Medievo de la mano de algunas órdenes monásticas que restringían el consumo de carne -pero no de pescado-, con fines ascéticos.

Durante el Renacimiento el vegetarianismo resurgió minoritariamente en Europa, y fue a lo largo del siglo XIX y XX cuando su difusión comenzó a cobrar fuerza en Occidente. En 1847 nació la primera sociedad vegetariana en el Reino Unido, y pronto le seguirían otras en Alemania y Holanda. En 1906 se funda la Unión Vegetariana Internacional. En adelante, a lo largo del siglo XX se extiende la práctica del vegetarianismo por parte de la población occidental, motivada por diversas razones: nutricionales, éticas, ecológicas, económicas, etc. (Spencer C, 1994; Kerry S, 2001).

En general, se considera que una dieta es vegetariana cuando no incluye entre sus componentes las carnes, pescados y sus derivados, y sí el consumo de frutas, verduras, hortalizas, cereales, legumbres, semillas y frutos secos (en algunos casos también lácteos y huevos).

En base a esta premisa, las posibles combinaciones actualmente son múltiples y se encuentran diferentes tipos de dieta vegetariana: dieta ovolactovegetariana, dieta vegetariana pura, dieta macrobiótica, dieta frugívora, dieta crudívora y dieta vegetariana higienista, entre otras (André J et al, 1990; Lepetit G et al, 1990; Haddad EH et al, 1994).

1.4.1 Concepto de dieta vegetariana en la población

Mientras que en los países asiáticos la dieta vegetariana o casi vegetariana está ampliamente extendida en la población, en Europa y EEUU se trata de un tipo de alimentación poco implantada.

Según datos de Eurostat en 2003, en el Reino Unido, uno de los países occidentales con mayor número de vegetarianos, se estimaba que el 7% de la población era vegetariana (Pollard SFL, 2002) y en Alemania, entre un 8% y un 9% de la población era vegetariana, mientras que en España únicamente lo era un 0,5% (unas 200.000 personas).

El hecho de que la presencia de la dieta vegetariana sea minoritaria en nuestro entorno, puede ser la causa de que el concepto que de ésta se tiene no siempre sea el correcto a nivel de la población general.

Existe una cierta desinformación acerca de los alimentos que se excluyen en una alimentación vegetariana. No es extraño encontrar personas que piensan que una dieta que no incluya carne en su composición, pero sí pescado, es una dieta vegetariana. También el concepto de alimento cárnico puede llevar a confusión, de modo que hay personas que piensan que el jamón de york, los palitos de pescado o el atún en lata, no son en sí mismos carne o pescado y que por tanto pueden incluirse en una dieta vegetariana. El grado de confusión acerca de lo que es una dieta vegetariana puede ser aún mayor en el ciudadano medio, cuando se trata de la disquisición entre los diferentes tipos de dietas vegetarianas.

1.5 Motivaciones adoptadas por la población vegetariana

En países asiáticos y de parte de África, tradicionalmente la dieta vegetariana o casi en su totalidad vegetariana es mayoritaria, debido a motivos culturales o religiosos, aunque también económicos.

En Europa y Norteamérica la dieta vegetariana, minoritaria en la población, es asumida como hábito por algunas personas, a causa de diferentes motivaciones, tal y como se muestra en la tabla 1.1: desde la simplicidad del rechazo del sabor de los productos cárnicos o del pescado, hasta otras motivaciones de explicación más compleja como las razones morales, religiosas, ecológicas o por salud.

Tabla 1.1. Razones más importantes para hacerse vegetariano (Fuente: TIME/CNN POLL, encuesta “Reasons for choosing a vegetarian lifestyle”, 2002, www.time.com)

Por salud	32%
Por la presencia de aditivos y hormonas en productos cárnicos	15%
No me gusta el sabor de la carne	13%
Quiero a los animales	11%
Derechos de los animales	10%
Razones religiosas	6%
Preocupación por el planeta	4%
Para perder peso	3%
Para reducir el hambre a nivel global	1%

1.5.1 Motivos morales

Quienes aducen motivaciones morales para no consumir productos de origen animal, consideran reprochable el maltrato, la especulación, el comercio y el sacrificio de animales con el fin de producir alimentos. Más, cuando consideran que el ser humano no necesita comer carne o pescado para llevar una dieta saludable. Por tanto, puesto que el consumo de carne animal es una elección voluntaria, puede ser rechazada.

Un defensor de la dieta vegetariana por motivos morales fue Gandhi M. Algunas citas extraídas de su libro “Gandhi’s Health Guide”, así lo muestran (Mahatma GK, 2005):

“Yo siempre he propiciado la dieta puramente vegetariana, pero la experiencia me ha enseñado que, a fin de mantenerme en perfecta forma, esa dieta debe incluir leche y ciertos productos lácteos, como la cuajada, la mantequilla y el ghee. Esto significa un desvío de mi idea original. [...] Pero estoy convencido de que en el vasto reino vegetal debe de haber algún alimento que, a

la vez que suplante las sustancias necesarias que extraemos de la leche y de la carne, no tenga los inconvenientes de éstas, ni éticos ni de ninguna otra clase.” (p. 143)

“No considero necesario que el hombre coma carne en ningún lugar y en ningún clima en los cuales pueda vivir de ordinario un ser humano. Sostengo que comer carne es inadecuado para nuestra especie.” (p. 144)

“La dieta vegetariana no tiene precio para mí. Siento que el progreso espiritual demanda en algún momento que dejemos de matar a nuestros prójimos para satisfacer nuestros deseos corporales.” (p. 146)

“Por tanto, la única base para tener una población vegetariana y proclamar el principio vegetariano es, y debe ser, la moral”. (p. 148)

1.5.2 Motivos religiosos

Sin llegar a la práctica completa de una dieta vegetariana, en gran parte de las diferentes religiones mundiales, el consumo de carne supone un tema de atención sobre el que se indica la conducta adecuada a seguir. En el Cristianismo se practica la abstención del consumo de carne por periodos limitados, como en la Cuaresma. En otros casos se prohíbe el consumo de ciertos tipos de carne, como la prohibición del consumo de carne de origen porcino por parte de la religión Musulmana o la prohibición del consumo de toda aquella carne que no sea Kosher en el Judaísmo.

Otras religiones, de tradición oriental, van más allá y promueven directamente el vegetarianismo, como sucede en el Budismo, el Hinduismo y el Jainismo.

La mayor presencia de vegetarianos en el mundo se da en India, donde la religión mayoritaria es la hindú. El hinduismo condena el sacrificio de animales y el consumo de su carne.

En el Budismo, a causa de la creencia en la reencarnación y la transmigración de las almas, se considera tan reprochable la muerte de un animal como la de un ser humano, puesto que todos hemos sido otro tipo de animal en vidas anteriores.

El Jainismo es una religión milenaria practicada en India, en la que se sigue el principio de Ahimsa (principio de “no violencia”), lo que lleva a sus miembros a adoptar una alimentación vegetariana estricta y a tratar a todos los seres con empatía y amabilidad (Kerry S et al, 2001).

Concretamente en la religión cristiana, predominante en nuestro entorno, algunos movimientos cristianos, como la Iglesia Adventista del Séptimo Día, o la Iglesia de Mormón, toman el vegetarianismo y el respeto a los animales como parte de su doctrina.

Basan su elección en la interpretación de citas Bíblicas, especialmente en los libros del Génesis y de Isaías, donde se formula como situación ideal o paradisíaca, tanto para el ser humano, como para los demás animales, una alimentación basada en los vegetales y que no implique la muerte de ningún ser.

Se lee en el libro del Génesis en su capítulo primero, versículos 29 y 30, que describen el paraíso original:

"Dijo también Dios: "He aquí que os doy toda planta seminífera que existe sobre la tierra entera y todos los árboles portadores de fruto seminífero para que os sirvan de alimento; y a todas las bestias salvajes, todas las aves del cielo y todo cuanto serpea sobre la tierra con aliento vital señalo de comida toda hierba verde"
Génesis 1:29-30

Isaías en su capítulo once, caracterizando el paraíso restaurado del final de los tiempos, manifiesta:

"Entonces morará el lobo con el cordero, y el leopardo con el cabrito estará tumbado; y el ternero y el leoncillo pacerán juntos y un muchachuelo podrá conducirlos. Vaca y osa pastarán también juntas y sus cachorros estarán tumbados pacíficamente, y el león, como una res vacuna, comerá paja. Entonces el niño de pecho jugará junto al agujero del áspid, y hacia la caverna del basilisco extenderá su mano el destetado. Pues no obrarán mal ni causarán daño en toda mi montaña santa; porque llena está la tierra del conocimiento de Yahveh como las aguas cubren el mar"

Isaías 11:6-9

1.5.3 Motivos económicos

La producción de alimentos protéicos de origen animal es proporcionalmente más cara que los de origen vegetal. Esto dificulta el acceso al consumo de carne por parte de aquellos grupos de población con menor poder adquisitivo.

La cantidad de tierra empleada en nutrir la producción ganadera también resulta proporcionalmente mucho mayor que la necesaria para producir una cantidad de alimentos de origen vegetal, como los cereales, con valor nutritivo calórico similar. Es por ello, que en países en vías de desarrollo, con gran densidad de población, es más fácil dedicar el uso de la tierra a la producción de cereales, con el fin de cubrir las necesidades de toda la población.

En este sentido, el profesor Jean Trémolières afirma:

“El gramo de proteína animal resulta de dos a cuatro veces más caro que el de los productos lácteos; (...) Sin ningún perjuicio nutricional, el francés podría reemplazar la carne por una mezcla de proteínas procedentes de derivados lácteos y de cereales, que cuesta de dos a diez veces menos el gramo. Una misma extensión de tierra puede nutrir diez veces más personas si se cultiva trigo que si se utiliza para producir carne” (Mérien D, 1992).

El siguiente mapa muestra la distribución del consumo per cápita de carne a nivel mundial en 2008 (figura 1.2).

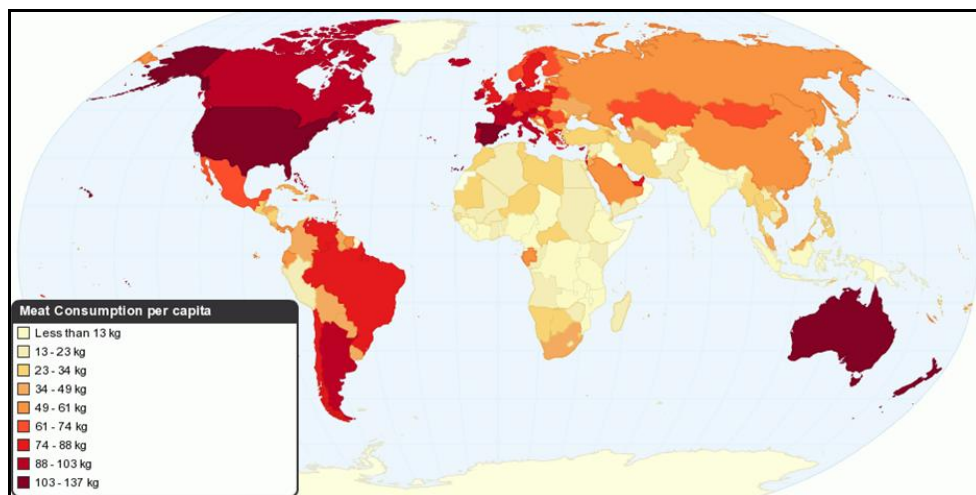


Figura 1.2. Distribución mundial del consumo per cápita de carne según FAO 2008

Si se compara con el mapa que muestra la renta per cápita a nivel mundial (figura 1.3), se aprecia cómo el mayor consumo de carne se produce en aquellos países con mayor renta per cápita (la renta per cápita, es la relación que hay entre el PIB y la cantidad de habitantes de un país. Es un indicador comúnmente usado para estimar la riqueza económica de un país).

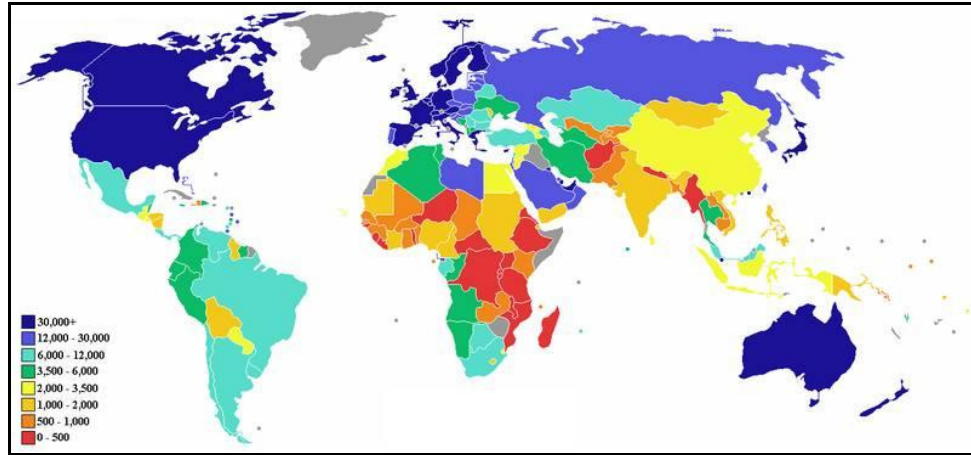


Figura 1.3. Renta per cápita a nivel mundial (Internacional Monetary Foundation, abril 2008)

Si se compara el mapa de la distribución del consumo per cápita de carne con otro que represente la densidad de la población mundial (figura 1.4), se aprecia cómo aquellas zonas con menor consumo de carne y menor poder adquisitivo, suelen ser también regiones con gran densidad de población, como se observa en India y sudeste asiático.

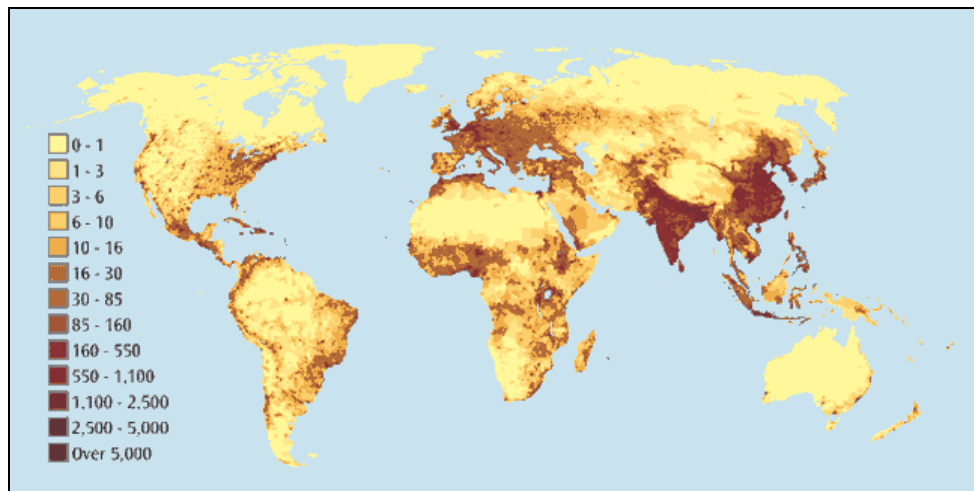


Figura 1.4. Densidad de población mundial (SEDAC, 2010)

1.5.4 Motivos ecológicos

Los defensores de la dieta vegetariana por motivos ecológicos, se preocupan por el estado actual del medio ambiente. Afirman que la práctica del vegetarianismo a gran escala, puede evitar en gran medida el agotamiento de los recursos naturales, la deforestación y el efecto invernadero, ya que se trata de un tipo de alimentación más sostenible, teniendo en cuenta la tendencia de crecimiento de la población mundial.

1.5.4.1 Efecto invernadero

Según la FAO, la ganadería genera más gases que el sector del transporte, y por tanto sería uno de los principales causantes del efecto invernadero:

"El sector ganadero genera más gases de efecto invernadero —el 18 por ciento, medidos en su equivalente en dióxido de carbono (CO₂)- que el sector del transporte. También es una de las principales causas de la degradación del suelo y de los recursos hídricos" (www.fao.org, "La ganadería amenaza el medio ambiente", 2006).

1.5.4.2 Consumo de recursos naturales

El informe de CIWF de 1999 sobre "Ganadería industrial y medio ambiente" (Factory Farming and the Environment) expone:

"La producción de proteínas animales representa un uso ineficiente de los recursos del agua y de la tierra. Los animales de granja convierten las proteínas vegetales en proteínas animales con una eficiencia baja —generalmente en torno al 30%-40% y sólo un 8% en el caso de la producción de carne de vaca—. (...) En las próximas dos décadas, se hará mucho más urgente el problema de cómo alimentar al menos a 8.000 millones de personas al mismo tiempo que se protegen los recursos naturales de la tierra, el agua, el aire y los animales salvajes. La extensión de factorías intensivas de animales por el mundo no se puede considerar como una solución sostenible."

(CIWF, 1999 "Ganadería industrial y medio ambiente")

1.5.4.3 Deforestación

Se considera la ganadería como una de las principales causas de la deforestación a causa de la creciente extensión de los terrenos destinados a la producción de piensos.

"El 80% de la producción de soja de todo el mundo se dedica a la elaboración de piensos para la industria ganadera. La creciente demanda de piensos a base de soja por los agricultores europeos está expandiendo las

fronteras agrícolas hasta la selva tropical amazónica. Europa compra la mitad de la soja exportada desde el estado amazónico de Mato Grosso, donde se cultiva el 90% de la soja de la selva tropical. Carne alimentada con soja de la selva tropical encuentra el camino hasta los supermercados y cadenas de comida rápida de toda Europa".

(Greenpeace, 2006 "Devorando la Amazonía")

1.5.4.4 Sostenibilidad

Esta tendencia vegetariana considera que, al ser los recursos naturales limitados y la población mundial cada vez mayor, es más eficaz alimentarse directamente de los vegetales, en lugar de utilizarlos para alimentar a la ganadería. Más, si se tiene en cuenta que los países en vías de desarrollo (~90% de la población global), como China e India, de tradición mayoritariamente vegetariana, están evolucionando hacia una población cada vez mayor y con un consumo creciente de productos de origen animal (figura 1.5).

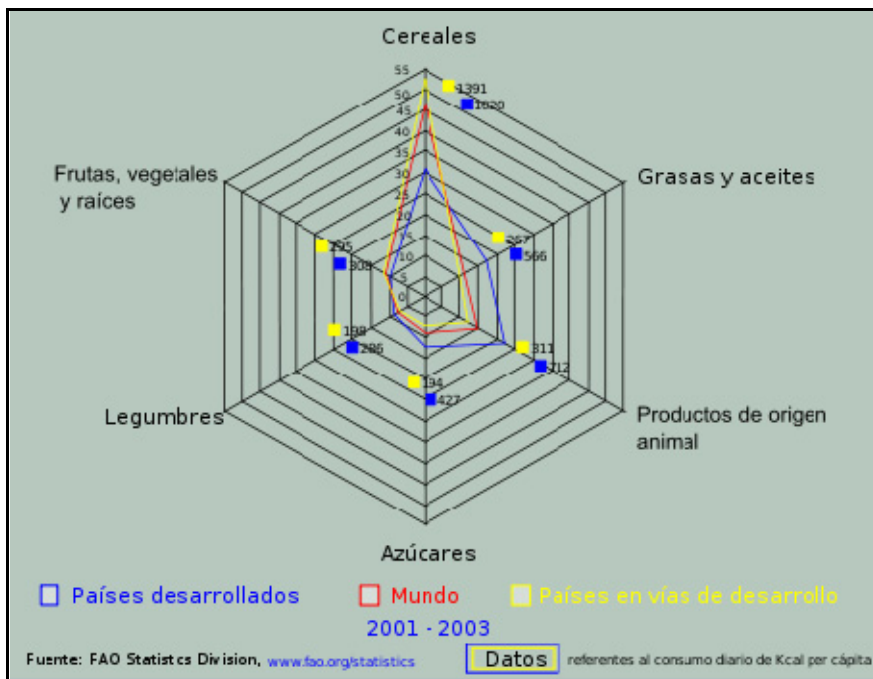


Figura 1.5. Fuentes de consumo de energía diaria en porcentaje, a nivel global, diferenciando entre países desarrollados y países en vías de desarrollo (FAO, 2004 "Selected indicators of food and agriculture development in Asia-Pacific region 1993-2003")

En este sentido, la ONU en un informe de 2010, defiende la alimentación vegetariana como una alternativa capaz de minimizar el impacto medioambiental:

"Los impactos de la agricultura se espera que aumenten sustancialmente debido al crecimiento demográfico, incrementándose el consumo de productos animales. A diferencia de los combustibles fósiles, es difícil buscar alternativas: la gente tiene que comer. Una reducción sustancial de los impactos sólo sería posible con un sustancial cambio de dieta en todo el mundo, lejos de los productos de origen animal."

(UNEP 2010, International Panel for Sustainable Resource Management)

1.5.5 Motivos de salud

Entre quienes defienden la dieta vegetariana como la más adecuada para mantener un buen estado de salud se encuentran mayoritariamente dos justificaciones. Por un lado se afirma que fisiológicamente el ser humano está más preparado para recibir una alimentación vegetariana, que otra que incluya carne o pescado. Por otro lado, se razona que las dietas exentas de alimentos de origen animal previenen la aparición de enfermedades crónicas y degenerativas.

1.5.5.1 Razones fisiológicas

El argumento más ampliamente extendido entre quienes justifican la adecuación de la dieta vegetariana a la fisiología propia de los seres humanos, se basa en las diferencias del sistema digestivo encontradas entre los seres humanos y los animales carnívoros, que indican que el cuerpo humano no está preparado para ingerir grandes cantidades de carne (Bizkarra K, 2011).

- Los seres humanos no están equipados con colmillos o garras apropiados para poder desgarrar la carne, como ocurre en el caso de los animales carnívoros.
- El movimiento mandibular de los seres humanos permite la apertura y cierre, así como los movimientos laterales, lo cual facilita el triturado de los alimentos. Mientras que la mandíbula de los animales carnívoros, únicamente permite un movimiento de apertura y cierre, necesario para morder y desgarrar la carne.
- La saliva de los seres humanos contiene amilasa salivar, destinada a la digestión de los hidratos de carbono, y es ligeramente alcalina. Mientras que la saliva de los animales carnívoros, no contiene amilasa y es ácida, lo cual facilita la digestión de las proteínas de la carne.
- El estómago de los animales carnívoros segrega hasta diez veces más ácido clorhídrico que el de los seres humanos, concentración necesaria para la digestión rápida de la carne.
- Los animales carnívoros poseen una enzima llamada uricasa, capaz de descomponer el ácido úrico. Mientras que los seres humanos carecen de ella.
- El ser humano posee un intestino más largo que el de los animales carnívoros. Esta mayor longitud guarda relación con la necesidad de digerir los almidones,

situación que no se da entre los animales carnívoros. En un intestino tan largo, la carne puede sufrir putrefacción, originando sustancias tóxicas durante la digestión.

1.5.5.2 Efectos positivos sobre la salud

Dentro de las diferentes posibilidades de dietas, una de las más cuestionadas en relación a su salubridad ha sido la dieta vegetariana. Presenta tanto detractores, como defensores a ultranza en la población.

Se encuentra extendida la idea entre ciertos sectores de la población de que la dieta vegetariana puede dar lugar con facilidad a carencias nutricionales y ser causa de anemia, delgadez extrema o debilidad. Se ha asociado durante años a la persona vegetariana con un estereotipo “alternativo”, muy minoritario, fuera de lo convencional y de costumbres extravagantes. Esta tendencia ha ido perdiendo fuerza en las últimas décadas al ir asumiendo este tipo de dieta un mayor número de personas.

En el polo opuesto, cada vez más, se encuentran sectores de la población que atribuyen a la dieta vegetariana multitud de beneficios para la salud, tanto en la prevención de todo tipo de patologías, como en la propia curación de procesos morbosos ya establecidos. En este sentido, en los últimos diez años se observa en ciertos sectores de la población una tendencia a la preocupación extrema por la alimentación saludable, muchas veces asociada a la práctica del vegetarianismo y al consumo de alimentos de producción ecológica, llegando incluso en algunos casos extremos a constituir esta preocupación un trastorno alimenticio, que puede llegar a alterar la conducta de la persona. Se ha designado a este trastorno extremo con el término de ortorexia: se trata de un término acuñado por Steven Bratman en 1997, para calificar un trastorno alimentario, en el que la obsesión en torno a la comida altera la vida cotidiana de la persona de modo similar a como ocurre en otros trastornos alimentarios como la anorexia o la bulimia. Mientras que en la anorexia y la bulimia la preocupación gira en torno a la cantidad de comida ingerida, en la ortorexia la obsesión se centra en su calidad. La persona evita productos que considera no saludables como los procesados industrialmente, con aditivos, grasas o de origen animal y busca alimentarse con alimentos considerados saludables, como los procedentes de agricultura ecológica. La obsesión puede llegar a alterar la vida cotidiana de la persona e incluso ocasionarle problemas nutricionales. Se trata de un trastorno alimentario que puede afectar con mayor frecuencia a deportistas y culturistas (Bratman S et al, 2000; Pérez de los Cobos JC et al; 2006).

1.6 Tipos de dieta vegetariana

Cada tipo de dieta vegetariana tiene unas características propias que condicionan su calidad nutricional, su adecuación a las diferentes etapas fisiológicas de la vida y su efecto sobre la salud.

1.6.1 Dieta ovo-lacto-vegetariana

La dieta ovo-lacto-vegetariana se trata del tipo de dieta vegetariana más extendida en Occidente. Incluye el consumo de alimentos de origen animal tales como los huevos, la leche y sus derivados. Atendiendo al grado de inclusión de estos alimentos de origen animal, puede diferenciarse dos subgrupos de dieta:

- La **variante lacto-vegetariana**, que no incluye en su composición carne, pescado, ni huevo o sus derivados, pero en la que sí que se consumen productos lácteos. La mayoría de vegetarianos de India practican esta variante.
- La **variante ovo-vegetariana**, que no incorpora en su composición carne, pescado, lácteos ni sus derivados, y sí huevos.

En la tabla 1.2 se muestran las principales características diferenciales entre la dieta ovo-lacto-vegetariana, lacto-vegetariana y ovo-vegetariana.

Tabla 1.2. Características de las dietas ovo-lacto-vegetariana, lacto-vegetariana y ovo-vegetariana

<i>Tipo de dieta</i>	<i>Carne y pescado</i>	<i>Huevos</i>	<i>Lácteos</i>
Ovo-lacto-vegetarianismo	NO	SI	SI
Lacto-vegetarianismo	NO	NO	SI
Ovo-vegetarianismo	NO	SI	NO

La dieta ovo-lacto-vegetariana supone una dieta variada con la que se pueden cubrir las necesidades nutricionales del ser humano en sus diferentes situaciones fisiológicas. La variante ovo-vegetariana, por su ausencia de lácteos puede presentar déficit de calcio, sobretodo en etapas de crecimiento o en mujeres en edad post-menopáusica. Al incluir las dos variantes, ovo-vegetariana y lacto-vegetariana, alimentos de origen animal, sean lácteos o huevos, no supone un riesgo de déficit de vitamina B12.

En el caso de consumirse la leche y sus derivados con toda su grasa, puede producirse un aporte elevado de grasa total y saturada, puesto que, al constituir la única fuente de proteína animal de la dieta, estos alimentos suelen consumirse en cantidades superiores a la media de la población, con el fin de cubrir todas las necesidades protéicas.

1.6.2 Dieta vegetariana estricta o vegana

Se trata de aquellas dietas vegetarianas en las que se excluye el consumo de cualquier alimento de origen animal.

1.6.2.1 La dieta vegana en la historia

La palabra "vegano" deriva del término "vegan" de la lengua inglesa, creado como contracción del adjetivo "vegetarian". Fue creado en 1944, por Elsie Shrigley y Donald Watson para designar una filosofía y un estilo de vida basado en el respeto hacia los animales mediante el no uso, ni consumo de productos animales por motivos morales:

"Podemos ver claramente como nuestra civilización actual está basada en la explotación de animales de la misma manera que las civilizaciones del pasado estuvieron fundadas en la explotación de esclavos, y creemos que el destino espiritual del ser humano conducirá a que en el futuro contemplaremos con horror el hecho de que el hombre se alimentó de productos hechos con los cuerpos de otros animales".

(Donald Watson "The Vegan News", nº1, 1944).

Anterior a la creación del término veganismo, la dieta vegetariana estricta se encontraba ya ligada a la práctica de religiones orientales, como el Jainismo y el Budismo. En occidente la Iglesia Adventista del Séptimo Día también practica la dieta vegetariana estricta en base a interpretaciones de la Biblia.

1.6.2.2 Bases del veganismo

Las motivaciones que presentan los veganos son morales. El veganismo se extiende más allá de un hábito dietético. Por su respeto hacia los animales, el estilo de vida vegano, se traduce en la práctica en lo siguiente:

- Alimentación vegetariana estricta: en el vegetarianismo estricto se evita el consumo de cualquier tipo de producto alimenticio de origen animal, incluidos los lácteos y los huevos, así como todo aquel alimento que haya sufrido un proceso animal, como puede ser la miel. Tampoco se consumen alimentos que puedan contener pequeñas cantidades de subproductos de origen animal, como caseína o aditivos de origen desconocido.
- Vestimenta y calzado de origen no animal.
- Evitar el uso de productos elaborados y probados mediante experimentación animal.
- Rechazo de los espectáculos en los que se emplean animales.

1.6.2.3 Riesgos nutricionales de la dieta vegetariana estricta

La restricción en cuanto al consumo de cualquier producto de origen animal supone un riesgo de carencia nutricional en cuanto al aporte de vitamina

B12. Tampoco son suficientes los niveles de calcio aportados, al no consumirse productos lácteos, lo que exige tomar alimentos fortificados. Pueden presentarse también carencias de zinc, cuya principal fuente alimenticia se encuentra en los productos de origen animal, así como de yodo y ácido graso DHA, cuya fuente fundamental se encuentra en el pescado.

La vitamina B12 es imprescindible para el funcionamiento neuronal y la hematopoyesis. La deficiencia de esta vitamina puede conducir a la anemia macrocítica, neuropatía y aumento del riesgo cardiovascular por elevación de la homocisteína. La vitamina B12 se encuentra presente en cantidades suficientes únicamente en productos de origen animal. Entre los vegetales, sólo ciertas algas como la Nori y la Chlorella contienen cierta cantidad de vitamina B12. En el alga Spirulina predomina una forma inactiva de vitamina B12, no adecuada como fuente y que además interfiere en la normal absorción de la auténtica vitamina B12. Las bacterias que existen en el colon pueden sintetizar vitamina B12, pero esta no puede ser absorbida a este nivel, ya que su absorción se produce en el íleon terminal (Mataix J et al, 2009).

La Vegan Society, para garantizar la suficiente cantidad de vitamina B12, recomienda el consumo de suplementos o su equivalente en alimentos enriquecidos, en cantidad suficiente para cubrir las necesidades diarias. Para la población española el Departamento de Nutrición de la Universidad Complutense de Madrid estima la ingesta recomendada diaria de vitamina B12 en 2 µg, tanto para hombres como para mujeres (Mataix J et al, 2009).

El DHA es uno de los ácidos grasos ω -3, cuya fuente principal es el pescado. Si no se consume pescado es posible metabolizar DHA a través de la conversión en el organismo del ácido graso alfa-linolénico. Como solución para conseguir niveles recomendados de DHA en el marco de una dieta vegana, se recomienda la toma de suplementos de DHA (procedentes de algas) o bien de alfa-linolénico en forma de aceite de lino y optimizando su conversión hepática a DHA, reduciendo la ingesta de grasas trans y de ácidos grasos ω -6 (ácido linoléico) (Mataix J et al, 2009).

1.6.3 Dieta crudívora o crudiveganismo

Se trata de aquella dieta vegetariana en la que los alimentos se consumen no cocinados.

1.6.3.1 El crudiveganismo en la historia

El término "crudiveganismo" deriva de la unión de dos palabras: "crudivorismo" y "veganismo". Consiste en la práctica simultánea de una alimentación que es "cruda" y "vegana". Expresiones sinónimas son "veganismo crudívoro" o "crudivorismo vegano".

El crudiveganismo es un movimiento que evoluciona a partir del “veganismo” y del “higienismo”. Esta clase de dieta fue desarrollada y difundida en el siglo XX por autores como Herbert Shelton (Shelton HM, 1992) y Ann Wigmore (Wigmore A, 1984). Otras figuras destacadas actualmente en el ámbito crudivegano son el Dr. Gabriel Cousens (Arizona, EEUU), el prof. Havanession AT (Irán), o el prof. Tobes J (Canadá) (Christian J, 1993).

1.6.3.2 Bases del crudivorismo

Se trata de una filosofía de salud respecto a la dieta, que también puede compartir los fundamentos morales del veganismo (Aboglio AM, 2009).

En cuanto a las motivaciones ecológicas, el crudiveganismo está ligado estrechamente al movimiento agroecológico, que promueve la agricultura ecológica y la biodiversidad.

1.6.3.3 Características de la dieta crudívora

El crudivorismo es una alimentación vegetariana estricta, que excluye todo alimento de origen animal y en la que los alimentos se consumen crudos, nunca cocidos, sin aditivos artificiales y no expuestos a una temperatura superior a 46,7°C, (en algunos casos se opta por consumir ciertos alimentos tibios y/o rehidratados para mejorar su digestibilidad) (Wolfe D, 2012). Incluye el consumo de verduras, frutas, frutos secos, semillas, y germinados de cereales y legumbres.

La teoría de esta práctica dietética defiende que el aporte vitamínico de los alimentos es mayor si se consumen en crudo, que tras el cocinado. La cocción altera las propiedades nutritivas de los alimentos, por lo que el alimento cocido no nutre adecuadamente, sino que incluso el cocinado puede generar sustancias tóxicas para el organismo (Jaime C et al, 1993). Además, se afirma que por evolución biológica, al igual que el resto de animales, el organismo se encuentra mejor adaptado a los alimentos crudos o germinados.

Una variante más restringida del crudivorismo es el **frugivorismo**, en la que la dieta está basada únicamente en el consumo de frutas, frutos secos, semillas y vegetales que botánicamente sean frutos (pimientos, berenjenas y tomates). Esta teoría es respaldada, entre otros, por Arthur Merrheim, cuya pretensión es asumir lo que se considera la alimentación del hombre prehistórico, que siendo vegetariano, ignoraba el consumo de las leguminosas o las verduras y basaba su alimentación en la recolección de frutas y frutos secos. En el extremo de esta tendencia, algunos frugívoros sólo consumen partes de la planta que hayan caído al suelo y no aquellos frutos que crezcan bajo tierra o haya que arrancar del suelo, como por ejemplo patatas o espinacas.

1.6.3.4 Riesgos nutricionales de la dieta crudívora

Tanto en la dieta crudívora, como en su variante más restrictiva frugívora, las carencias nutricionales son frecuentes y similares a las encontradas en una dieta vegana, por la dificultad de conseguir todos los nutrientes únicamente a partir de alimentos crudos. Aunque el proceso de germinado puede ser eficaz, el cocinado de muchos alimentos, como los cereales, los tubérculos o las legumbres, es necesario para mejorar su digestibilidad, así como para destruir los antinutrientes.

1.6.4 Dieta macrobiótica

1.6.4.1 El método macrobiótico en la historia

Tradicionalmente en oriente se ha relacionado la alimentación con la salud y la espiritualidad. En los monasterios zen japoneses, por ejemplo, se practicaba un régimen llamado *Shojin Ryori*, que era "la cocina que mejora el juicio". Esta tradición fue recogida por Ekiken Kaibara (1630 - 1716), cuya obra está recopilada en el libro *Yojokun* ("Consejos para la longevidad") y por Sagen Ishizuka (1850 - 1909).

En 1938 George Ohsawa (1893-1966) a partir de la tradición y las obras de sus antecesores desarrolla el "método macrobiótico" con el fin de difundirlo en occidente (Ohsawa G, 1995).

Posteriormente, Michio Kushi (1926), discípulo de George Ohsawa, extendió el método macrobiótico por Estados Unidos y Europa (Kushi M, 1987).

1.6.4.2 Bases del método macrobiótico

El método macrobiótico se basa en la filosofía del "Principio Único" del pensamiento oriental (o principio del Yin y el Yang). Según este principio, el mundo materializado es una manifestación del Uno o Infinito que en un cierto momento se divide en dos polos opuestos y complementarios Yin y Yang. De la interacción entre ambas fuerzas surgen todas las manifestaciones de la materia. Así que se dirá que algo es Yin o es Yang, según cuál de las dos fuerzas sea preponderante.

Para considerar si algo es Yin o Yang se debe comparar con otra cosa. De este modo se clasifican los alimentos. Por ejemplo, se dirá que "una zanahoria es más Yang que una lechuga, pero más Yin que un cereal".

1.6.4.3 Características de la dieta macrobiótica

La alimentación macrobiótica pretende nutrir al organismo de la manera más adecuada posible, sin carencias ni excesos (según el principio del Yin y

Yang), a fin de que éste pueda desarrollarse y adaptarse al medio en que vive correctamente, consumiendo para ello las proporciones adecuadas de alimentos considerados Yin o Yang. En general, se recomienda el consumo de productos frescos y de la zona, por lo que las variaciones en la composición de esta dieta vienen dadas por la región y el clima.

Si bien se considera como una dieta vegetariana, la alimentación macrobiótica consiste en comprender las especificidades de cada alimento -según el principio del Yin y el Yang- para obtener la libertad de utilizarlos según los objetivos y necesidades de cada uno. Por eso, decidir si se toman productos animales o no, de qué tipo, qué cantidad, etc., dependerá del resultado que se quiera obtener y lo interesante será saber equilibrarlos. Comúnmente, en las etapas iniciales de la aplicación de esta dieta se permite el consumo de carne o pescado, que progresivamente se va eliminando de la dieta.

En general la base de esta dieta se encuentra en los cereales (50% del aporte calórico) y los vegetales. En menor cantidad se consumen las legumbres, fruta fresca, frutos secos, otras semillas y pan. Se evita el consumo de carne, pescado, lácteos, huevos, vegetales de la familia de las solanáceas y frutas tropicales.

1.6.4.4 Riesgos nutricionales de la dieta macrobiótica

En su variante vegetariana, la dieta macrobiótica puede cubrir las necesidades nutricionales de un adulto, con riesgos en el aporte de vitamina B12 y calcio. Pero es totalmente deficiente en el caso de los niños.

1.6.5 Dieta vegetariana higienista

1.6.5.1 El higienismo en la historia

La dieta vegetariana higienista se engloba dentro del Método Higienista, una de las ramas de la Medicina Naturista. Este método nació en los Estados Unidos en la primera mitad del siglo XIX. A partir de 1820, sus principios fundamentales fueron enunciados por los doctores Isaac Jennings, Sylvester Graham, Russel Trall y George H. Taylor. También son dignas de mención varias mujeres, entre ellas Florence Nightingale, Mary Gove, Harriet Austin, Susana May Dodds, Ellen White y Luoise May Alcote (autora del libro *Mujercitas*, y cuyo hermano era médico y profesional higienista) (Gelpí I, 1998).

Posteriormente, las ideas higienistas fueron difundidas por autores como el doctor Tilden, autor del estudio "Toxemia Explained" (traducido al español por la editorial Puertas Abiertas, con el título *Toxemia y desintoxicación* en 1979).

En la primera mitad del siglo XX, el higienismo recibió un fuerte impulso a partir de los esfuerzos de Bernar McFadden y el Dr. Herbert M. Shelton, quien efectuó una recopilación y síntesis de las publicaciones de sus predecesores autores higienistas, añadiendo los resultados de su propia experiencia. Actualmente, sus trabajos sirven de base a este método. La idea fundamental de Shelton es que el estado de salud se mantiene en todo ser que vive en unas condiciones vitales satisfactorias. Su objetivo consiste en buscar los factores que conservan este estado y luego proponer su puesta en práctica (Mérien D, 1985).

Otro higienista, James C. Thomson, introdujo la higiene vital en Inglaterra en 1910 y fundó en Edimburgo una escuela de salud que funciona actualmente bajo la dirección de C. Leslie Thomson, autor de "Los métodos naturales de curación". En Francia, Albert Mosseri, difundió y tradujo al francés las obras higienistas. Desde 1953, estos textos fueron editados por Gérard Nizet y la *Asociación Nature et Vie*, bajo la dirección de Désiere Mérien (Mérien D, 1993).

La llegada de estas enseñanzas a España se debe al belga André Torque, que ya había introducido esta disciplina en Bélgica en 1956. En 1974 fundó en Mallorca la Asociación Puertas Abiertas y empezó a editar en español varias publicaciones. Desde hace veinticinco años funcionan en nuestro país como centros difusores y de aplicación del método higienista diferentes Escuelas de Salud – Casa de Reposo, tales como la Fundación "Los Madroños", en Castellón, donde se realizó el trabajo de campo correspondiente a este estudio y otras como "Zuhaizpe" en Navarra, o "Tres Azules" en Cáceres (Merien D, 1993).

1.6.5.2 Bases del Higienismo

El Método Higienista toma su nombre en base a la definición de Higiene: conjunto de prácticas encaminadas a preservar y restablecer la salud. De la concepción de esta higiene vital, parte la designación de Higienismo o Método Higienista.

El Metodo Higienista, a diferencia de otras ramas de la Medicina Naturista (basadas en la aplicación de remedios como la fitoterapia, la homeopatía, etc., como medio para recuperar la salud), tiene como finalidad prevenir la enfermedad y preservar la salud; o bien tratar de restablecer el equilibrio cuando ya ha aparecido la enfermedad, no mediante la aplicación de remedios o tratamientos externos al organismo, sino mediante la práctica de un estilo de vida respetuoso con el correcto funcionamiento del organismo y que favorezca la capacidad de autocuración del propio cuerpo.

Dentro de las diferentes prácticas que se engloban en el estilo de vida higienista, la alimentación cobra en este método un sentido capital, siendo la dieta vegetariana higienista uno de los pilares del Método Higienista (Merien D, 1993).

1.6.5.3 Características de la dieta vegetariana higienista

Los alimentos incluidos en una dieta higienista son los mismos que en una dieta lacto-vegetariana. Como único aporte alimenticio de origen animal se aceptan los derivados fermentados de la leche, como pueden ser el yogur y el queso fresco.

El principal aporte calórico en la dieta vegetariana higienista viene dado por los cereales y los tubérculos. Se consumen frutas y verduras en abundancia, tanto en crudo como cocinados. El aporte graso es incorporado a través del aceite de oliva, aceitunas, frutos secos y aguacate. La proporción de nutrientes propia de la dieta vegetariana higienista se muestra en la figura 1.6.

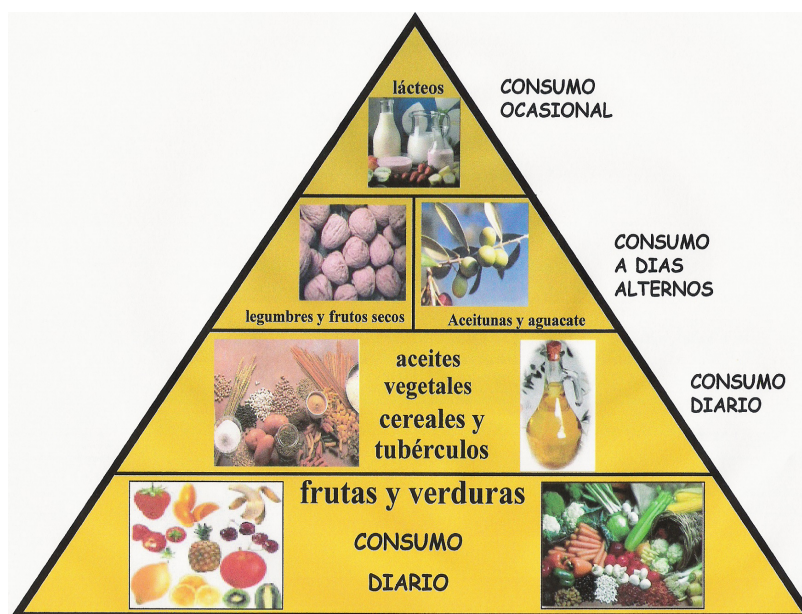


Figura 1.6. Pirámide de la dieta vegetariana higienista

Las necesidades nutricionales quedan cubiertas con este tipo de dieta, del mismo modo que con una dieta lacto-vegetariana.

1.6.5.4 La combinación de los alimentos

Una característica distintiva de la dieta vegetariana higienista es que en ella se presta especial atención a la combinación de todos los alimentos aportados, atendiendo a los diferentes tiempos de digestión de cada alimento, así como posibles malas y buenas combinaciones durante su digestión química. La teoría de la combinación de los alimentos fue inicialmente estudiada por el

estadounidense Dr. Howard Hay, quien publicó un libro sobre el tema en 1939. En él destacó que una combinación de alimentos ricos en proteínas con otros ricos en almidones tenía un efecto deletéreo sobre la digestión. Posteriormente, su compatriota, el Dr. Herbert M. Shelton desarrolló una profunda investigación sobre la combinación de los alimentos entre 1940 a 1950, detallando aquellas combinaciones de alimentos que resultaban correctas o perjudiciales. Ambos autores basaron su propio trabajo en la información contenida en el libro del nutricionista y anatomista ruso Pavlov, “El funcionamiento de los órganos digestivos”, publicado por primera vez en 1902.

“El aparato digestivo posee una serie de enzimas, las cuales tienen unas limitaciones concretas. Por esa razón, si no combinamos adecuadamente nuestra alimentación, provocaremos graves trastornos. Si, por el contrario cuidamos la alimentación, será una forma inteligente de respetar dichas limitaciones y de asegurar así una digestión más fácil y a la vez más completa.

No aprovechamos nada de los alimentos que no son digeridos. Comer y tener la comida corrupta en el tubo digestivo, es puro desperdicio. Peor aún, ya que esta descomposición produce venenos peligrosos. Por lo tanto, una correcta combinación no solo asegura una mejor nutrición como resultado de una mejor digestión, sino que protege contra el envenenamiento”

(Shelton HM, 1992)

Las teorías a favor de estas buenas o malas combinaciones aún no han sido probadas científicamente y los principios básicos formulados por Hay y por Shelton no son hoy en día considerados científicos (Dries J, 1996; Mataix J et al, 2009).

1.6.6 Otras tendencias vegetarianas relacionadas

Existen otras variantes de la dieta que afectan al consumo de productos de origen animal, pero que no pueden considerarse dentro del concepto de dieta vegetariana o cuya práctica es especialmente minoritaria.

- **Granivorianos:** dieta vegetariana en la que predomina el consumo de cereales y en la que se elimina la carne y los productos de origen animal.
- **Lacto-cerealianos:** alimentación vegetariana que se basa principalmente en el uso de productos lácteos y de cereales. Suele asociarse a otras prácticas específicas, como sucede entre los yoguis de India, en cuya práctica buscan la armonización entre el cuerpo y el espíritu.
- **Esteinerianos:** se les denomina también biodinámicos, por la biodinámica, ciencia desarrollada por el Dr. Rudolf Steiner, que se ocupa no sólo de la calidad y de la cantidad del producto agrícola, sino especialmente de regenerar el terreno empobrecido por cultivos continuos, lo que produce que los nutrientes de los alimentos que consumimos sean cada vez más pobres. Pueden incluirse en esta tendencia dietas vegetarianas o no.

- **Flexitariano:** persona que generalmente sigue una alimentación vegetariana o vegana, excepto cuando la situación social requiere comer productos de origen animal.
- **Pescetariano:** designa a la persona que sin ser vegetariana, no come carne, lácteos o huevos, pero sí pescado.
- **No carnívoro:** designa a la persona que sin ser vegetariana, no come carne, pero sí pescado, marisco, huevos y lácteos.

1.7 Dieta vegetariana y salud

Aunque la práctica de la dieta vegetariana se encuentra presente en la historia de la Humanidad desde hace miles de años (fue defendida por personalidades como Pitágoras, Buda o Zoroastro) (Bizkarra K, 2011), y a pesar de que en amplias regiones del planeta está tradicionalmente extendida como hábito dietético de gran parte de la población, la ciencia occidental comenzó a interesarse por ella hace relativamente poco tiempo, en las últimas décadas.

Primero se trataba de investigar si la dieta vegetariana era adecuada o no a nivel nutricional. A continuación se pasó a investigar los posibles beneficios de este tipo de dieta en relación con la prevención de diferentes patologías, tales como la obesidad y las enfermedades coronarias, cerebrovasculares y el cáncer (Craig WJ, 2009; Craig WJ, 2010; Bizkarra K, 2011).

Se ha observado que en grupos de población en los que se sigue una dieta vegetariana o semivegetariana la incidencia de enfermedades cardiovasculares, obesidad, o algunos tipos de cáncer es menor que en población con alimentación omnívora. La influencia de la dieta parece tener un papel principal en la salud de estos grupos de población (Snowdon DA et al, 1979; Chang-Claude J et al, 1992; Thorogood M et al, 1994; Sabaté J, 2003; Singh PN et al, 2003).

Las diferencias principales entre la dieta omnívora y la vegetariana que pueden estar influyendo en sus diferentes niveles de salud son:

- Mayor consumo de grasa total y saturada en omnívoros que en vegetarianos. Consumo mayor de grasa saturada que de poliinsaturada en omnívoros y ovolactovegetarianos.
- Menor aporte de colesterol en dieta ovolactovegetariana y aporte nulo en dieta vegetariana estricta.
- Consumo sensiblemente superior de fibra en población vegetariana.
- Aporte de hidratos de carbono en proporción a las calorías totales, mayor en vegetarianos que en omnívoros.
- Excesivo consumo protéico en omnívoros (aproximadamente el doble de la cantidad recomendada), siendo las dos terceras partes de este aporte, de origen animal. En los ovo-lacto-vegetarianos el consumo protéico es

ligeramente inferior al de omnívoros, pero tan sólo la mitad es aportada a partir de productos animales. Los vegetarianos estrictos cubren únicamente las necesidades protéicas recomendadas y únicamente con alimentos de origen vegetal.

- Los compuestos aportados por alimentos vegetales con efecto antioxidante, como carotenos, flavonoides, vitamina C, vitamina E y otros fitoquímicos, son consumidos en cantidades muy superiores en vegetarianos que en omnívoros.

1.7.1 DIETA VEGETARIANA Y OBESIDAD

En diferentes investigaciones realizadas en poblaciones occidentales se ha observado que los vegetarianos tienen menor IMC que los no vegetarianos, con diferencias del orden de 1 kg/m² como media (Key TJ et al, 1999; Berkow SE et al, 2006). Además, la obesidad es menos frecuente en vegetarianos que en no vegetarianos (Key T et al, 1996; Brathwaite N et al, 2003). Asimismo, los vegetarianos tienden a incrementar de peso con el tiempo, menos que los no vegetarianos, así Rosell M et al (2006) en el estudio EPIC-Oxford observaron un incremento anual del peso corporal menor entre los vegetarianos estrictos, en una muestra de 21.966 individuos. Sin embargo, otros autores confirman la alta prevalencia de obesidad en algunas poblaciones que tradicionalmente siguen dietas vegetarianas, tales como los indios que viven en el Reino Unido (Jebb SA et al, 2004), o en India (Shetty PS, 2002), lo cual sugeriría posibles factores genéticos que podrían estar modulando la respuesta a la dieta.

En general, las diferencias en el IMC observadas en vegetarianos respecto a no vegetarianos, podrían explicarse en base a la composición de la dieta vegetariana, como por ejemplo el mayor consumo de fibra y menor consumo de productos de origen animal con mayor densidad calórica (Spencer EA et al, 2003).

1.7.2 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y DIETA VEGETARIANA

Diferentes estudios han demostrado consistentemente que los niveles de colesterol total son menores entre los vegetarianos respecto a los no vegetarianos: 23,46 mg/dl (0,61 mmol/L) más bajos en los vegetarianos según el Health Food Shoppers Study, 16,53 mg/dl (0,43 mmol/L) según el Oxford Vegetarian Study y 15 mg/dl (0,39 mmol/L) menos en los hombres vegetarianos y 13,46 mg/dl (0,35 mmol/L) menos en las mujeres vegetarianas, según el estudio EPIC-Oxford (Key TJ et al, 1999). Law MR et al (1994) estimaron que una reducción en el colesterol total de 23mg/dl (0,6 mmol/L) podía traducirse en una reducción del 27% en la mortalidad por infarto de miocardio, de modo que los niveles menores de colesterol encontrados en los vegetarianos, en torno a 15,33 mg/dl (0,4 mmol/L) podrían dar lugar a una reducción del 20% en la mortalidad por infarto de miocardio. Otro factor que podría dar lugar a una menor mortalidad por infarto de miocardio, sería el menor IMC que presentan los vegetarianos respecto a los no

vegetarianos. En este sentido, en el análisis de cinco estudios prospectivos en los que se incluía una amplia proporción de vegetarianos se observó que la mortalidad por infarto de miocardio era un 24% menor en los vegetarianos respecto a los no vegetarianos (Key et al TJ, 1999). En un estudio caso-control en indios de Bangalore el riesgo de infarto de miocardio en los vegetarianos también fue menor que entre los no vegetarianos (Pais P et al, 1996). Asimismo, diversos estudios epidemiológicos han demostrado que aquellos varones que seguían una dieta vegetariana presentaban la mitad de riesgo de padecer cardiopatía isquémica que aquellos varones no vegetarianos. El riesgo incluso fue menor entre aquellos cuya dieta era vegetariana estricta, respecto de los ovolactovegetarianos. En todos ellos, la reducción de riesgo de enfermedad cardiovascular fue tanto mayor, cuanto mayor había sido el periodo de seguimiento de la dieta (Thorogood et al, 1994; Sticher MA et al, 2010; Yang SY et al, 2011).

El efecto de la dieta vegetariana en los niveles de colesterol depende de la composición de la dieta, especialmente en relación con la baja proporción de grasa saturada (Resincow K et al, 1991). Así por ejemplo, Jenkins DJ et al (2003) mostraron que una dieta vegetariana compuesta por alimentos bajos en colesterol, tales como los derivados de la soja y los frutos secos, reducía el colesterol LDL sustancialmente más que otras dietas vegetarianas control.

La dieta vegetariana aporta además mayores cantidades de fibra, sobretodo soluble, con efecto hipocolesterolemizante. Se suma a esto un incremento en el consumo de antioxidantes, protectores de la oxidación de las lipoproteínas séricas, y por tanto protectores en el proceso arteriosclerótico (Davey GK et al, 2003). Por contra, el consumo de hierro hemínico, presente en productos cárnicos y relacionado con la enfermedad cardiovascular debido a su efecto oxidante, es muy baja en vegetarianos (Millet P et al, 1989; Craig WJ et al, 1994; Davey GK et al, 2003).

La dieta vegetariana también puede influir en los niveles de homocisteína, cuyos niveles elevados en sangre constituyen un factor de riesgo en el proceso arteriosclerótico. La homocisteína puede elevarse en caso de déficit de vitamina B12, al fallar la conversión de homocisteína en metionina. Diferentes estudios han observado niveles menores de vitamina B12 en los vegetarianos, tanto en países occidentales como en orientales, incluida India, China y Taiwan (Armstrong BK et al, 1974; Sanders TA et al, 1978; Mann NJ et al, 1999; Herrmann W et al, 2001; Refsum H et al, 2001; Hung CJ et al, 2002; Kwok T et al, 2002; Herrmann W et al, 2003; Koebnick C et al, 2004). Por el contrario, las dietas vegetarianas son ricas en folatos (Davey GK et al, 2003), cuyo consumo reduce las concentraciones de homocisteína sérica, al permitir la formación de 5-metil THF, que a su vez hace posible el paso de homocisteína a metionina (Mataix J et al, 2009).

En cuanto a la agregación plaquetar, esta se ve elevada cuanto mayor es el aporte de grasa total y grasa saturada en la dieta, ya que los niveles elevados de partículas de colesterol LDL oxidadas favorecen la sobreexpresión, por parte

de los macrófagos de la placa de ateroma, del factor III o tromboplastina, el cual se liga al factor VII de la coagulación activando la trombogénesis (Mataix J et al, 2009). Por consiguiente, las dietas vegetarianas, más bajas en grasa total y saturada en comparación con la dieta omnívora, actuarían disminuyendo la agregabilidad plaquetar como factor de riesgo cardiovascular.

Otro factor que puede influir en la salud cardiovascular de los vegetarianos es la proporción de ácidos grasos ω -3/ ω -6 en su dieta. Las dietas vegetarianas suelen ser pobres en ácido α -linolénico, cuya fuente principal es el pescado, mientras que presentan mayor proporción de ácido α -linolénico, procedente de semillas y frutos secos. Este desequilibrio ω -3/ ω -6 podría en parte corregirse mediante la sustitución de la grasa procedente de semillas y frutos secos por el aceite de oliva, lo cual permitiría un mayor rendimiento hepático en la conversión del ácido α -linolénico en EPA y DHA (Mataix J et al, 2009). Sin embargo, en general, se observan niveles menores de ácidos grasos ω -3, EPA y DHA en los vegetarianos respecto a los no vegetarianos (Sanders TA, et al 1978; Sanders TA et al, 1999; Davis BC et al, 2003; Rosell MS et al, 2005). Esta situación, podría repercutir en un mayor estatus proinflamatorio y trombogénico, a expensas de una mayor síntesis de eicosanoides de la serie 2 procedentes del ácido araquidónico, derivado del ácido α -linolénico, mientras que existiría un déficit en la serie ω -3, derivada del ácido eicosapentaenoico, cuya acción es cardioprotectora (antitrombogénica, hipotensora e hipotrigliceridémica). En este sentido, Mezzano D et al (2000) estudiaron el efecto que tuvo la suplementación con EPA y DHA en vegetarianos, observando una reducción en la agregación plaquetar en respuesta al incremento en los niveles de EPA y DHA. El efecto cardioprotector de los ácidos grasos ω -3 se consigue con dosis de 0,85g/día, con una proporción EPA y DHA 2:1, equivalente a unas 3-4 raciones de pescado a la semana (Mataix J et al, 2009). Con el fin de cubrir las necesidades de ácidos grasos ω -3, se ha propuesto como alternativa al pescado en los vegetarianos los suplementos con aceite de linaza o las algas (Williams CM et al, 2006).

Finalmente, se ha observado un claro efecto hipotensor de las dietas vegetarianas. En algunos estudios se ha observado que los vegetarianos tienen menor presión arterial que los no vegetarianos, con diferencias del orden de 2-10 mmHg de tensión sistólica y diastólica (Beilin LJ et al, 1988; Appleby PN et al, 2002; Brathwaite N et al, 2003). Este efecto, podría estar en relación con un menor índice glucémico de la dieta vegetariana, que podría actuar a nivel de un mecanismo glucosa-insulina simpaticoadrenal. A lo que se sumaría el mayor consumo de productos de origen vegetal con potencial efecto hipotensor por su riqueza en potasio y al menor índice de obesidad existente entre los vegetarianos (Berkow SE et al, 2005).

1.7.3 DIETA VEGETARIANA Y CÁNCER

Existen datos referentes al riesgo de cáncer colo-rectal, de mama y de próstata en relación con la dieta vegetariana (Divisi D et al, 2006; Freedland SJ et al, 2009; Key TJ et al, 2009).

En cuanto al cáncer colo-rectal, se encuentran evidencias de que las dietas ricas en carnes rojas se asocian a un mayor riesgo de padecerlo (Key TJ et al, 2004; Norat T et al, 2005), mientras que estudios realizados en vegetarianos muestran una menor incidencia de cáncer colorectal respecto a los no vegetarianos (Burr ML et al, 1982; Fraser GE et al, 1999; Sanjoaquin MA et al, 2004).

Respecto al cáncer de mama, su principal factor de riesgo relacionado es hormonal, de modo que los niveles de estrógenos están claramente asociados con el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (Key TJ et al, 2002), así como los niveles de IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-I) (Renehan AG et al, 2004). Aunque los estudios de los niveles de estrógenos en vegetarianas no muestran diferencias respecto a las no vegetarianas (Thomas HV et al, 1999), las vegetarianas estrictas sí que presentan niveles menores de IGF-1 que las no vegetarianas (Allen NE et al, 2002). Además, las vegetarianas a menudo consumen alimentos ricos en antioxidantes con carácter protector frente al cáncer (Rock CL et al, 2009), así como derivados de la soja, ricos en fitoestrógenos, los cuales podrían reducir el riesgo de cáncer de mama, aunque los resultados al respecto no son aún concluyentes (Peeters PH et al, 2003; Cade JE et al, 2010). Sin embargo, a pesar de los factores teóricamente protectores frente al cáncer de mama atribuibles a una dieta vegetariana, en diversos estudios en los que se comparaba la mortalidad por cáncer de mama entre lacto-vegetarianas y no vegetarianas, no se encontraron diferencias entre ambos grupos (Mills PK et al, 1989; Rao DN et al, 1994; Key TJ et al, 1999; Dos Santos Silva I et al, 2002).

Al igual que en el cáncer de mama, los niveles hormonales también son determinantes importantes en el riesgo de cáncer de próstata, de modo que existen evidencias de que la testosterona y el IGF-1 incrementan el riesgo de cáncer (Eaton NE et al, 1999; Renehan AG et al, 2004). En este sentido, no se han encontrado diferencias en los niveles de andrógenos entre vegetarianos y no vegetarianos, aunque los hombres vegetarianos estrictos sí que presentaban niveles menores de IGF-1 (Allen NE et al, 2000). Sin embargo, no se han encontrado diferencias en la incidencia de mortalidad por cáncer de próstata entre lacto-vegetarianos y no vegetarianos (Mills PK et al, 1989; Key TJ et al, 1999).

1.7.4 DIETA VEGETARIANA Y SALUD ÓSEA

La dieta lacto-vegetariana no supone un riesgo para la salud ósea en cuanto al aporte de calcio, ya que su ingesta es similar entre lacto-vegetarianos y

no vegetarianos (Key TJ et al, 2006; Appleby P et al, 2007). Incluso se ha sugerido que la ausencia de carne en la dieta vegetariana, al suponer una menor carga acidificante del medio interno, podría ser beneficiosa para la salud ósea, sin embargo, los resultados al respecto son controvertidos (Licata AA et al, 1981; Feskanich D et al, 1996; Massey LK, 2003; New SA et al, 2004; Sebastian A, 2005). No obstante, no parece que la dieta vegetariana presente diferencias en cuanto al riesgo de fractura respecto a los no vegetarianos, tal y como se observó en el estudio EPIC-Oxford (Key TJ et al, 2006).

1.8 Sobrepeso y obesidad

El sobrepeso y la obesidad se caracterizan por el excesivo acúmulo de masa grasa que ocasiona un riesgo para la salud del individuo. El tejido adiposo no sólo ejerce una función de almacén energético, sino que a nivel endocrino, segrega adipocinas, reguladoras del metabolismo energético y de la ingesta. El excesivo acúmulo e inflamación del tejido adiposo, propios del sobrepeso y la obesidad, son consecuencia del desequilibrio entre el gasto y el ingreso energético, alteración que depende de múltiples factores socioculturales, metabólicos y genéticos (Wajchenberg BL et al, 2000; Comuzzie AG et al, 2001; Loos RJ et al, 2003; Weisberg SP et al, 2003; Wellen KE et al, 2003; Xu H et al, 2003; Mataix J et al, 2009).

Dada la dificultad para cuantificar la cantidad de masa grasa, en general se tiende a valorar el grado de sobrepeso atendiendo al Índice de Masa Corporal (IMC). Se considera que una persona presenta sobrepeso cuando su índice de masa corporal es $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, y que es obesa, cuando su índice de masa corporal es $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Mataix J et al, 2009). Los diferentes grados de sobrepeso y de obesidad estimados en función del IMC, así como el riesgo cardiovascular asociado al perímetro de cintura, cadera o índice cintura/cadera, se tratarán con mayor profundidad en el apartado de material y métodos.

En el acúmulo de masa grasa, es de especial interés su distribución corporal, ya que de ésta depende la morbilidad y riesgo cardiovascular asociados al sobrepeso y la obesidad. En este sentido, se distinguen tres tipos de obesidad (Vague J et al, 1987):

- Obesidad de distribución homogénea o mixta: el exceso de grasa corporal se distribuye homogéneamente.
- Obesidad intraabdominal o androide: predomina la grasa abdominal. Este tipo es más frecuente en varones. La grasa abdominal puede ser visceral o subcutánea, siendo la localización visceral la más relacionada con alteraciones en el metabolismo de los lípidos, la diabetes y el riesgo cardiovascular.

- Obesidad glúteo-femoral o ginecoide: predomina la grasa en zona de caderas, glúteos y muslos. Este tipo es más frecuente en mujeres. Se asocia a trastornos circulatorios, respiratorios y mecánicos.

1.8.1 MAGNITUD DEL PROBLEMA

En las dos últimas décadas se ha producido un incremento progresivo en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad, tanto en países industrializados, como en los países en vías de desarrollo. La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados, pero el problema del sobrepeso y la obesidad se encuentra extendido a nivel mundial hasta el punto de que alrededor de mil millones de adultos presentan sobrepeso, y 300 millones son obesos. En los países del norte y oeste de Europa se encuentra la menor prevalencia de obesidad, seguidos de la población norteamericana blanca, mientras que en los países del este de Europa y el área Mediterránea, así como en la población afroamericana se encuentra la mayor prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida (Seidell JC, 1992).

En los países europeos la prevalencia del sobrepeso y la obesidad oscila entre el 30% y el 5% de la población, siendo mayor la presencia de obesidad en los países del este y del sur de Europa (Molarius A et al, 2000; Seidell JC, 2002; Varo JJ et al, 2002; International Obesity Task Force, 2003).

La magnitud del problema en España, de acuerdo con los datos recogidos en la Encuesta Nacional de Salud 2006, alcanza al 37,8% de las personas de más de 18 años, que sufre de sobrepeso y al 15,6% de la población que presenta obesidad. En ambos sexos, la proporción de sobrepeso y obesidad es tanto mayor, cuanto más avanzada es la edad, a excepción de los mayores de 74 años. Sin embargo, ya en población infantil y adolescente (de 2 a 17 años), se observa una frecuencia del 18,7% de sobrepeso y del 8,9% de obesidad, encontrándose España entre los primeros países de Europa en cuanto a prevalencia de obesidad infantil.

Se considera la obesidad como la segunda causa de muerte prematura y evitable, por detrás del tabaco. El coste económico y sociosanitario de esta enfermedad y su morbilidad asociada, supone en torno al 2-8% del gasto sanitario total en los países occidentales (Pereira JL et al, 2005; Salas-Salvadó J et al, 2007).

1.8.2 REGULACIÓN DEL PESO CORPORAL

La regulación y estabilidad en el peso corporal depende del equilibrio existente entre el gasto energético y la ingesta. Para mantener su peso corporal, el adulto, debe ingerir la misma cantidad de energía que vaya a gastar. El

mantenimiento de este equilibrio depende del centro neurológico regulador de la ingesta, de la termogénesis adaptativa y del gasto energético efectuado en función de la actividad física.

Implicados en la regulación de la ingesta y la saciedad, a nivel del sistema nervioso central, en el hipotálamo se encuentran el núcleo paraventricular, regulador de la saciedad, y el núcleo arcuato, regulador de la ingesta. Otros centros involucrados en la regulación del apetito son el área preóptica medial, el área postrema, el núcleo dorsomedial, el núcleo del tracto solitario, el núcleo supraquiasmático y el núcleo dorsal del X par craneal (Konturek SJ et al, 2004). El control que realizan sobre la ingesta se efectúa tanto a corto, como a largo plazo mediante la acción de neuromoduladores y hormonas gastrointestinales, tales como la insulina, la leptina, la ghrelina, la colecistoquinina (CCK) y el GLP-1 (Péptido 1 análogo al Glucagón) (Palou A et al, 2004 ; Mataix J et al, 2009). Así, por ejemplo, la insulina disminuye el volumen de la ingesta y eleva el gasto energético al estimular la actividad del sistema nervioso simpático (Schwartz MW et al, 2000), pero también estimula el depósito de grasa a nivel periférico (Palou A et al, 2004). La leptina, producida principalmente en el tejido adiposo, disminuye la ingesta y aumenta el gasto energético (Zhang Y et al, 1994; Tartaglia LA et al, 1995; Blundell JE et al, 2001). Por el contrario, la ghrelina, segregada por las células endocrinas gástricas, aumenta la ingesta a corto plazo y estimula la producción de otros péptidos orexígenos como el neuropéptido Y (NPY), lo cual conduce al aumento del peso corporal (Cummings DE et al, 2001; Wren AM et al, 2001; Hinney A et al, 2002). A corto plazo, la CCK y el GLP-1, junto con la distensión gástrica durante la ingesta, inhiben la ingesta generando sensación de saciedad (Palou A et al, 2004). En la tabla 1.3 se muestran los diferentes neuromoduladores implicados en la regulación de la ingesta por parte del sistema nervioso central, y en la tabla 1.4 las diferentes hormonas gastrointestinales implicadas en la regulación de la ingesta.

Tabla 1.3. Neuromoduladores implicados en la regulación de la ingesta (Liebowitz ST et al, 2004)

<i>Estimuladores de la Ingesta</i>	<i>Inhibidores de la Ingesta</i>
Neuropéptido Y (NPY)	Melanocortinas (POMC, α -MSH)
Proteína relacionada con el gen Agouti (AgRP)	Tránsito relacionado con cocaína y anfetamina (CART)
Galanina y péptidos similares	Citocinas (IL-1, IL-6, TNF- α)
Orexina A y B	Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
Hormona concentradora de melanina (MCH)	Neurotensina
Anandamida	Neuromedina U
Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRP)	Calcitonina
Beacon	Factor de crecimiento ácido de fibroblasto
VGF	Dipéptido cíclico (His-Pro)
Prolactina	Oxitocina y vasopresina
Péptidos opioides	Péptido liberador de prolactina
	Factor neurotrófico biliar (CNTF)

Tabla 1.4. Hormonas gastrointestinales implicadas en la regulación de la ingesta (Mataix J et al, 2009)

<i>Hormona</i>	<i>Zona de Secreción</i>	<i>Estímulo activador</i>	<i>Estímulo inhibidor</i>	<i>Efecto fisiológico</i>
Ghrelina	Mucosa gástrica (células X)	Ayuno, caquexia, anorexia, restricción calórica.	Ingesta de alimentos, obesidad.	Orexígeno.
Neuropéptido Y	Tracto gastrointestinal (neuronas)	-	-	Orexígeno.
<i>Péptido tirosina tirosina (PYY)</i>	<i>Ileon, colon y recto (células L)</i>	<i>Ácido oléico, glucosa, ácidos grasos de cadena corta.</i>	<i>Mecanismos nerviosos colinérgicos.</i>	<i>Anorexígeno.</i>
Amilina	-	-	-	Anorexígeno.
Colecistocinina (CCK)	Mucosa del intestino delgado proximal (células I)	Aminoácidos, ácidos grasos (sobre todo el oléico)	Ácidos biliares, proteasas.	Anorexígeno.
Obestatina	Mucosa gástrica	-	-	Anorexígeno.
Péptido semejante al glucagón 1 (GLP-1)	Mucosa del intestino delgado proximal (células L)	Estímulos vagales colinérgicos. Nutrientes no digeridos.	-	Anorexígeno.

Cuando la ingesta energética supera el gasto realizado, la termogénesis adaptativa del tejido adiposo marrón, permite eliminar este exceso en forma de calor. Este mecanismo se pone en marcha en respuesta no sólo a la ingesta excesiva, sino también frente a estímulos ambientales como el frío o las infecciones (Palou A et al, 2000; Lowell BB, 2003). En la regulación de la termogénesis adaptativa se encuentran implicadas diversas proteínas. La leptina estimula la termogénesis adaptativa, mientras que el neuropéptido VGF, que se eleva durante el ayuno prolongado, y los esteroides sexuales la inhiben (Ahima RS et al, 2000; Palou A et al, 2004). Las proteínas desacoplantes (UCPs), presentes en el tejido adiposo marrón y en el músculo esquelético, y estimuladas a través del sistema nervioso simpático, también regulan la termogénesis disipando el exceso de energía en forma de calor. La secreción de las UCPs está en parte regulada por nutrientes tales como los betacarotenos, el ácido retinóico, el ácido oleico, el ácido láurico y los ácidos grasos poliinsaturados. Así por ejemplo, se observa que ante un déficit de vitamina A se reduce la presencia de las proteínas UCPs, lo cual permite el acúmulo de grasa (Palou A et al, 1998; Portillo MP et al, 1998; Rial E et al, 1999; Serra F et al, 1999; Ricquier D et al, 2000; Rodríguez E et al, 2002; Rodríguez VM et al, 2002; Bonet ML et al, 2003; Mataix J et al, 2009).

1.8.3 ETIOLOGÍA DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD

El excesivo acúmulo de masa grasa es una enfermedad compleja de etiología multifactorial, que se desarrolla por medio de la interacción entre diferentes factores ambientales y genéticos, dando lugar a un desequilibrio crónico entre el gasto energético y la ingesta.

El sobrepeso y la obesidad son consecuencia de un estilo de vida caracterizado por el exceso en la ingesta calórica y/o la disminución en la actividad física. Los cambios en el patrón nutricional acontecidos en las últimas décadas, han supuesto un aumento en la densidad energética y en el tamaño de las raciones, así como una mayor ingesta de hidratos de carbono refinados, proteínas de origen animal y alimentos ricos en grasa, en detrimento de frutas, verduras, legumbres y cereales integrales. Al factor nutricional se ha unido la progresiva reducción del gasto energético debido el creciente sedentarismo de la población, asociado al desarrollo tecnológico de la sociedad (Wee CC et al, 1999; Aranceta J et al, 2001; Gutiérrez-Fisac J et al, 2002; Gutiérrez-Fisac JL et al, 2005). La influencia de estos factores ambientales se encuentra modulada en cada individuo por la predisposición hereditaria a presentar sobrepeso y obesidad, de modo que múltiples genes han sido asociados con la adiposidad, determinando una herencia compleja de tipo poligénico, que interactuaría con el estilo de vida (Clement K et al, 2002; Chagnon YC et al, 2003; Mataix J et al, 2009).

Aunque minoritariamente, existen también casos de obesidad secundaria a síndromes genéticos en los que el papel hereditario es preponderante (como el Sd. de Prader-Willi, o el Sd. de Lawrence-Moon-Bield), a trastornos hipotalámicos

en los que se ve afectado el núcleo ventromedial (traumatismo, neoplasia, inflamación), o trastornos endocrinos como el Sd. de Cushing, el hipotiroidismo, el insulinoma o el Sd. de ovarios poliquísticos. También el consumo de ciertos fármacos puede favorecer el desarrollo de sobrepeso y obesidad secundarios (glucocorticoides, ciproheptadina, propranolol, β -bloqueantes, estrógenos, progestágenos y antidepresivos tricíclicos) (Mataix J et al, 2009).

1.8.4 ENFERMEDADES ASOCIADAS AL SOBREPESO Y LA OBESIDAD

La adiposidad crónica se relaciona con una mayor morbilidad, que se manifiesta en forma de diferentes enfermedades crónicas, de entre las que destaca el Síndrome Metabólico, entidad clínica caracterizada por la agrupación de alteraciones metabólicas, vasculares y hemodinámicas, entre las que se encuentran la obesidad visceral, la hipertensión y las alteraciones en el metabolismo lipídico y glucídico (Luengo-Fernández E et al, 2005). La adiposidad se relaciona con la hipertensión y un perfil lipídico aterogénico. A esto se suma el hecho de que el exceso de grasa promueve un estado proinflamatorio que favorece el desarrollo de la placa de ateroma (Martínez-González J et al, 2001; Ziccardi P et al, 2002; Caballero AE, 2003; Esposito K et al, 2003; Lau DC et al, 2005; Fantuzzi G, 2005), por lo que se encuentra un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y un acortamiento de la esperanza de vida entre las personas con sobrepeso y obesidad (Fontaine KR et al, 2003). El metabolismo glucídico se encuentra también afectado por el exceso de tejido adiposo, ya que conduce a la insulinorresistencia, observándose que con un IMC $\geq 22\text{kg/m}^2$ se desarrolla un progresivo riesgo de padecer diabetes tipo 2 (Colditz GA et al, 1990).

El excesivo peso propio del sobrepeso y la obesidad, lógicamente conduce a la sobrecarga articular y a repercusiones osteoarticulares, con la aparición precoz de artrosis, sobretudo a nivel coxofemoral y femorotibial (Hart DJ, 1993).

El sobrepeso y la obesidad también parecen tener consecuencias a nivel digestivo y respiratorio. Diversas alteraciones digestivas se observan con más frecuencia entre las personas con sobrepeso y obesidad, tales como la hernia de hiato, el reflujo gastroesofágico, la esteatosis hepática de origen no alcohólico, la colelitiasis biliar, la colecistitis y la pancreatitis (Everhart JE, 1993; Locke GR et al, 1999; Erlinger S, 2000; Togerson JS et al, 2003; Xanthakos S et al, 2006). Asimismo se observa una estrecha asociación entre la obesidad y el SAOS (Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño), o el Síndrome de Pickwick (Poirier P et al, 2006).

El elevado acúmulo de tejido graso es capaz de alterar los niveles de hormonas sexuales, tanto en hombres como en mujeres, por lo que se relaciona la obesidad con alteraciones en el ciclo menstrual y el Sd. de ovarios poliquísticos en las mujeres, con la disminución de los niveles de testosterona en los hombres, y

con una menor fertilidad en ambos sexos (Castillo-Martínez L et al, 2003; Luengo-Fernández E et al, 2005; Álvarez-Blasco F et al, 2006; McCartney CR et al, 2007).

Como consecuencia de las alteraciones metabólicas a las que conduce la hipertrofia del compartimento graso corporal, diversos tipos de cáncer se presentan con más frecuencia en personas obesas, tales como el cáncer de mama, cervix, endometrio y vesícula biliar en mujeres, o de próstata y colorrectal en hombres. También se encuentran con más frecuencia casos de cáncer de esófago, estómago, hígado, páncreas y riñón (Huang Z et al, 1997; Michels KB et al, 2003; Rosen AB et al, 2004; Freedland SJ et al, 2006; Pischon T et al, 2006; Mataix J et al, 2009).

A nivel psicológico, el sobrepeso y la obesidad también pueden llegar a afectar al individuo, con la aparición de baja autoestima, rechazo de la propia imagen corporal y alteraciones de la conducta alimentaria. Este trastorno suele repercutir en las relaciones sociales y en la capacidad de adaptación al entorno, de modo que es frecuente encontrar casos de depresión y ansiedad en las personas aquejadas de obesidad (Mataix J et al, 2009).

1.8.5 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD

La prevención del sobrepeso y la obesidad es más eficaz si se inicia durante la infancia, cuando es posible asimilar hábitos alimentarios saludables y conductas de ejercicio físico. Ya que en la edad adulta resulta mucho más difícil modificar estilos de vida inadecuados ya arraigados.

Una vez establecido el sobrepeso o la obesidad, el tratamiento se basará en la intervención dietética, la programación de ejercicio físico y la reeducación de la conducta alimentaria. En el caso de la obesidad, el tratamiento puede ser necesario de por vida. El objetivo primario en el tratamiento es la reducción en un 10% del peso corporal, lo cual conduce a una mejora clínica y metabólica evidente, sin intentar alcanzar un "peso ideal", que más bien puede conducir a la desmotivación del paciente y al fracaso del tratamiento. En el caso del sobrepeso y la obesidad infanto-juvenil, el objetivo estará encaminado a la estabilización del peso corporal, puesto que el proceso de crecimiento permitirá normalizar el peso corporal (Redman LM et al, 2007; Mataix J et al, 2009).

La reducción de peso que se consigue ya desde el inicio del tratamiento, logra disminuir el riesgo de trastornos cardiovasculares y metabólicos asociados a la adiposidad, mejorando la hipertensión arterial, la dislipemia y la glucemia (Van Gaal LF et al, 1997). Sin embargo, la verdadera dificultad en el tratamiento de la obesidad es el mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso alcanzada, lo cual únicamente es posible mediante la incorporación de nuevos estilos de vida

permanentes (Kramer FM et al, 1989; Jeffery RW et al, 2000; Cooper Z et al, 2003; Salas-Salvadó J et al, 2007).

En todo caso, el tratamiento se ajustará en función del grado de sobrepeso y obesidad, de acuerdo con los criterios de intervención terapéutica según el consenso SEEDO'2009:

- **Sobrepeso grado I (IMC, 25-26,9 kg/m²):** si el peso es estable, la distribución de la grasa es fémoro-glútea y no existen factores de riesgo asociados, no está justificada la intervención terapéutica. En caso contrario, se aplicará una dieta ligeramente hipocalórica y el aumento de la actividad física.
- **Sobrepeso grado II, pre-obesidad (IMC, 27-29,9 kg/m²):** si el peso es estable, la distribución de la grasa es fémoro-glútea y no existen factores de riesgo asociados, la intervención terapéutica es opcional. En caso contrario el objetivo es reducir el peso entre un 5-10% mediante dieta hipocalórica, ejercicio físico y modificación conductual.
- **Obesidad grado I (IMC, 30-34,9 kg/m²):** el objetivo es conseguir una reducción del 10% del peso corporal en el plazo de 6 meses. Se intervendrá mediante dieta hipocalórica, ejercicio físico modificación conductual y farmacoterapia.
- **Obesidad grado II (IMC, 35-39,9 kg/m²):** debe intentarse una pérdida de peso $\geq 10\%$ en el plazo de 6 meses, con las mismas medidas que en el caso de la obesidad grado I. Si no se consigue el objetivo terapéutico, valorar la conveniencia de otras medidas, como la dieta altamente hipocalórica o la cirugía bariátrica.
- **Obesidad grado III y IV (IMC > 40 kg/m²):** el objetivo es la reducción de un 25-30% del peso corporal, en caso de no lograrse con medidas convencionales, está indicada la dieta altamente hipocalórica o la cirugía bariátrica.

1.8.5.1 Dieta hipocalórica moderada

Las dietas hipocalóricas equilibradas son la medida terapéutica de primera elección en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad hasta un IMC de 35 kg/m², ya que no presentan efectos secundarios y permiten una buena adherencia a largo plazo por parte del paciente. Como objetivo, se aceptan como saludables, las pérdidas de 0,5 a 1 kg por semana de tratamiento, a expensas sobretudo del tejido graso, reduciendo al mínimo las pérdidas de masa muscular, lo cual se logra con pérdidas de peso suaves y mantenidas (Mataix J et al, 2009).

El aporte calórico se adapta a cada individuo en función de su edad, sexo, constitución y actividad física habitual, de modo que se reduzca la ingesta energética un promedio de 20-40% de la energía del aporte habitual, a expensas de la grasa, los azúcares simples y el alcohol. Durante el ajuste dietético se ha de asegurar un aporte protéico suficiente, de 0,8 g/kg de peso corporal, con el fin de evitar las pérdidas de masa magra. Los hidratos de carbono de elección han de ser los complejos, reduciendo aquellos con mayor índice glucémico. Con el fin de

facilitar la adherencia a las medidas dietéticas, se han de respetar en la medida de lo posible las preferencias del paciente, de este modo se puede reducir en los primeros meses de tratamiento un 5-10% del peso corporal (González S et al, 1994; Foz M et al, 1998; Anderson AS, 2000; Dansinger ML et al, 2005; Nordmann AJ et al, 2006; Mataix J et al, 2009).

1.8.5.2 Dieta de bajo contenido energético

Se emplean únicamente en casos de obesidad en los que interesa una pérdida rápida de peso por motivos de salud. Se trata de dietas en las que el aporte energético se sitúa entre las 800-1200 kcal/día. Pueden diseñarse sólo con alimentos solamente, con fórmulas específicas o mediante la combinación de ambos. En el caso de no incluir fórmulas específicas, se hace necesario el empleo de suplementos nutricionales (Mataix J et al, 2009).

1.8.5.3 Dieta de muy bajo contenido calórico

Se reserva su uso a casos de obesidad con alto riesgo inmediato, que requieren un control metabólico rápido ante situaciones clínicas que comprometan la vida del paciente, y únicamente por un máximo de 3 meses, ya que en adición a los riesgos que comportan, no se ha observado que el efecto a largo plazo sea superior al conseguido con las dietas ligeramente hipocalóricas. En este tipo de dietas, el aporte energético se sitúa entre las 450-800 kcal/día y está contraindicado su empleo en caso de hiperuricemia, insuficiencia renal, diabetes mellitus descompensada y alteraciones del ritmo cardíaco (Mataix J et al, 2009).

1.8.5.4 Ejercicio físico

La eficacia de la intervención dietética se ve fomentada si se suma una pauta de ejercicio físico. La rutina de actividad física moderada y regular, ajustada a las posibilidades de cada paciente, resulta eficaz para el mantenimiento del peso perdido a largo plazo, al tiempo que contribuye a la pérdida de peso conseguida con la dieta (Garrow JS et al, 1995; Ibáñez J et al, 2002; National Obesity Forum, 2005). El ejercicio físico de tipo aeróbico parece ser el más adecuado en estos pacientes, ya que produce una disminución de la grasa abdominal, tanto visceral como subcutánea (Ross R et al, 2000).

1.8.5.5 Tratamiento psicológico

A las pautas dietéticas y de ejercicio físico debe unirse la terapia de modificación del comportamiento alimentario, con el fin de fomentar la consolidación de los cambios en las pautas alimentarias y en el estilo de vida, así como de motivar al paciente (Lebow MD, 1989).

1.8.5.6 Tratamiento farmacológico y quirúrgico

De segunda elección en el tratamiento de la obesidad, y siempre unida a las pautas dietéticas y de ejercicio físico, existe la posibilidad de intervención farmacológica e incluso quirúrgica.

A nivel farmacológico, se pueden emplear fármacos en individuos a partir de un IMC ≥ 30 kg/m² (Yanovski SZ, 2005; Consenso SEEDO'2009).

Existen disponibles diferentes opciones terapéuticas en función de sus efectos farmacológicos (Mataix J et al, 2009):

- **Anorexígenos:** disminuyen el apetito al actuar a nivel del sistema nervioso central (SNC) en las vías involucradas en la regulación del hambre y la saciedad. Entre estos se encuentran los fármacos catecolaminérgicos, los serotoninérgicos y los que actúan sobre el sistema cannabinoide. Los fármacos catecolaminérgicos estimulan el SNC mediante la liberación de adrenalina y noradrenalina y por tanto resultan peligrosos en caso de patología cardiovascular. Los fármacos serotoninérgicos también activan el SNC, entre estos se encuentra la fenfluramina y la dexfenfluramina, que se han asociado con el desarrollo de valvulopatías e hipertensión pulmonar, y la sibutramina, que además de inhibir la ingesta, aumenta la termogénesis al inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina, pero que en algunos pacientes puede aumentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Entre los fármacos que actúan sobre el sistema cannabinoide, se emplea el rimonabant, antagonista selectivo del receptor cannabinoide CB1, que inhibe el apetito a nivel central y eleva la termogénesis a nivel periférico. Actualmente, el uso de anorexígenos está prohibido en España, la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) en 2008 suspendió la comercialización de rimonabant por efectos secundarios psiquiátricos y en 2010 la de sibutramina, por las complicaciones cardiovasculares que podía producir.
- **Fármacos que disminuyen la biodisponibilidad de nutrientes:** se trata de fármacos que pueden interferir en la absorción de los hidratos de carbono o las grasas, o que actúan como sustitutos de estos. Aunque su uso no está aprobado en el tratamiento de la obesidad, se ha empleado la acarbosa, aunque en realidad está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2, ya que inhibe las glucosidasas de la mucosa intestinal, retrasando la absorción de la glucosa, pero no reduciéndola. La tetrahidrolipstatina (Orlistat) se emplea para disminuir la absorción de la grasa ingerida hasta un 30%, ya que actúa inhibiendo las lipasas intestinales. La fibra alimentaria supone un aliado en el tratamiento de la obesidad por su efecto saciante y porque su ingesta desplaza de la dieta habitual otros nutrientes con mayor densidad energética. Como sustitutivo de la grasa alimentaria se han empleado grasas no digeribles como el aceite de parafina o la olestra.

- **Fármacos termogénicos:** se ha intentado el empleo de efedrina y propanolamina, puesto que son capaces de estimular los receptores β -adrenérgicos activadores de la termogénesis, sin embargo su uso está desaconsejado, ya que estas moléculas también activan los receptores α -adrenérgicos, generando un aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial, temblores y estimulación del SNC.

En España, actualmente sólo se encuentra autorizado el uso del Orlistat. También se pueden emplear otros fármacos indicados para otras patologías como los antidepresivos ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina) por su efecto anorexígeno (Carrillo M et al, 1999), la metformina, el chitosan o el topiramato. Incluso se emplean extractos de plantas, tales como la garcinia cambogia, la goma guar o la ephedra sínica.

Respecto al tratamiento quirúrgico bariátrico, tan sólo se plantea en el caso de la ineficacia del resto de posibilidades terapéuticas.

1.9 Metabolismo lipídico

Las hiperlipoproteinemias son anomalías del transporte lipídico que se producen por aumento de las lipoproteínas que transportan el colesterol y los triglicéridos en el plasma. En general, se considera que existe una hiperlipoproteinemia si el nivel de colesterol total plasmático es superior a 200 mg/dl y el nivel de triglicéridos es superior a 200 mg/dl (Durrington P, 2003).

La mayor parte de las dislipemias se producen por diversas enfermedades genéticas y/o asociaciones a otros trastornos metabólicos (obesidad, diabetes...).

1.9.1 ESTRUCTURA Y TIPOS DE LIPOPROTEÍNAS

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares que transportan los lípidos plasmáticos hidrófobos en sangre.

Su estructura está constituida por un complejo macromolecular formado por lípidos y proteínas. Los **lípidos no polares** (triglicéridos y ésteres de colesterol), insolubles en medio acuoso, se sitúan en el núcleo de las lipoproteínas. Los **lípidos anfipáticos** (fosfolípidos y una pequeña cantidad de colesterol libre no esterificado), solubles tanto en medio lipídico como acuoso, recubren la superficie de la lipoproteína. Las **apolipoproteínas** son proteínas que se localizan en la superficie de la lipoproteína; su principal función es regular el transporte lipídico y el metabolismo de las lipoproteínas (figura 1.7) (Devlin TM et al, 2004; Kasper DL et al, 2005; Mataix J, 2009).

Los diferentes tipos de lipoproteínas que podemos encontrar en sangre son: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de densidad elevada (HDL) (Durrington P, 2003).

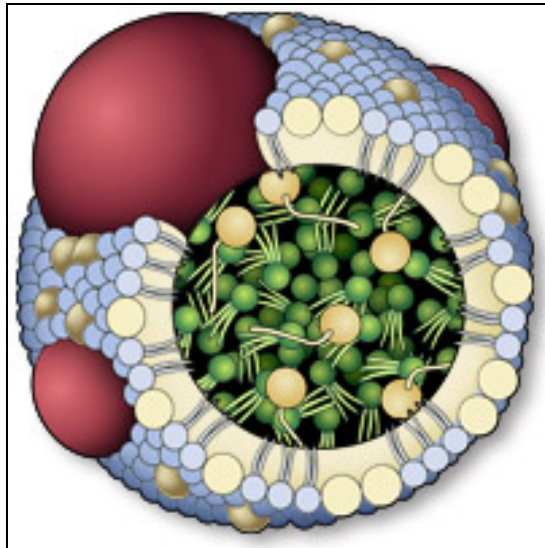


Figura 1.7. Esquema de la estructura de una lipoproteína HDL

1.9.2 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS APOLIPOPROTEÍNAS

Las apolipoproteínas presentan funciones estructurales, ya que su localización en la superficie de la lipoproteína facilita su hidrosolubilidad y por tanto su transporte en sangre. Además, algunas apolipoproteínas ejercen funciones activadoras o inhibitoras sobre las enzimas que actúan durante el metabolismo de las lipoproteínas que las contienen. Las apolipoproteínas también actúan como marcadores que facilitan el reconocimiento celular, facilitando así su captación. A continuación se describen las características de las diferentes apolipoproteínas (Devlin TM et al, 2004; Kasper DL et al, 2005; Mataix J et al, 2009):

Las apolipoproteínas de la serie A se encuentran principalmente sobre las HDL. La apo AI y la apoAII se sintetizan en el intestino delgado e hígado. La apo AIV sólo se produce en el intestino.

Apo AI:

- Supone entre el 70 y el 80% de las proteínas de las HDL.
- Interviene en el mantenimiento de la integridad de las partículas de HDL.

- Activa la enzima lecitina colesterol acil transferasa (LCAT), que esterifica el colesterol plasmático libre.
- Existe una relación inversa entre las concentraciones plasmáticas de colesterol HDL y de apo AI y la cardiopatía coronaria.
- Las personas con déficit de apo AI carecen también de HDL, y padecen de aterosclerosis grave y precoz.
- Los ratones transgénicos que expresan cantidades elevadas de apo AI son resistentes a la aterosclerosis.

Apo AII:

- Es la segunda apoproteína más abundante en las HDL.
- La apo AII es necesaria para mantener la integridad de las partículas de HDL. Un déficit de apo AII puede originar concentraciones bajas de HDL.

Apo AIV:

- Componente menor de las HDL y de los quilomicrones.
- A diferencia de la Apo AI y de la Apo A II, se sintetiza en el intestino.
- Presenta un papel importante en la activación de la LCAT.

Apo AV

- Sintetizada en el hígado.
- Se encuentra en las lipoproteínas VLDL.
- Su función no se encuentra aún esclarecida.

Apo B48:

- Está codificada por el mismo gen que la apo B100.
- Se sintetiza en el intestino.
- Es esencial para la constitución y secreción de los quilomicrones, puesto que actúa en el transporte de los triglicéridos intestinales.
- Las personas con mutaciones que interfieren en su síntesis presentan concentraciones ausentes o muy bajas de quilomicrones, VLDL, IDL y LDL.

Apo B100:

- Apolipoproteína principal de las VLDL (30%), IDL (60%) y LDL (95%).
- Se sintetiza en el hígado.
- Es esencial para el ensamblaje y secreción de las VLDL por el hígado.
- Constituye el ligando para la eliminación de las LDL por el receptor de LDL.
- El receptor de LDL es una proteína de la superficie celular que liga las lipoproteínas que contienen apo B100 y apo E, y las transporta al interior de la célula.
- El dominio de la apo B100 que se une al receptor LDL es la secuencia situada entre los aminoácidos 3.200 y 3.600, región que falta en la apo B48.

Las apolipoproteínas de la serie C se sintetizan en el hígado. Están presentes en todas las lipoproteínas del plasma (en cantidades mínimas en las LDL). Y todas ellas inhiben la eliminación de los quilomicrones y los restos de VLDL plasmáticos por el hígado.

Apo CI:

- Se encuentra presente en quilomicrones, VLDL, IDL y HDL.
- Su función no se encuentra del todo esclarecida.

Apo CII:

- Activador esencial de la lipoproteín-lipasa (LPL), que hidroliza los triglicéridos presentes en los quilomicrones y las VLDL.
- Las personas que carecen de apo CII sufren una hipertrigliceridemia grave.

Apo CIII:

- Inhibe la función de la lipoproteín-lipasa (LPL).
- Su expresión excesiva en ratones transgénicos causa una hipertrigliceridemia grave.
- Los seres humanos que carecen de apo CIII sufren tasas aceleradas de lipólisis de los triglicéridos de las VLDL.

Apo D

- Sintetizada en el hígado.
- Se encuentra en las partículas HDL₃, donde facilita el transporte de ésteres de colesterol.

Apo E:

- Se sintetiza fundamentalmente en los hepatocitos, pero también en los macrófagos, neuronas y neuroglía.
- Se encuentra en los quilomicrones, IDL, VLDL y HDL.
- Es mediadora de la captación de estas lipoproteínas por el hígado, tanto por el receptor de LDL, como por la proteína relacionada con el receptor de las partículas LDL.
- Puede unirse a las moléculas de proteoglicano análogo a la heparina, situadas en la superficie de todas las células.
- Sus variantes son E2 (0,12), E3 (0,75) y E4 (0,13).
- La Apo E2 tiene menos afinidad por el receptor de LDL que la apo E3 o la apo E4.
- Los homocigotos para la Apo E2 pueden desarrollar una hiperlipidemia grave.
- La ausencia completa de Apo E causa elevaciones de las concentraciones plasmáticas de quilomicrones y restos de VLDL y aterosclerosis precoz.

Apo H

- Glucoproteína I B₂ sintetizada en el hígado.
- Se encuentra en quilomicrones, VLDL, LDL y HDL.

Apo J y Apo L

- La Apo J se sintetiza en el hígado.
- Se encuentran en las partículas HDL.

Apoproteína (a):

- Glucoproteína de gran tamaño con un elevado grado de homología secuencial con el plasminógeno.
- Sintetizada por los hepatocitos y segregada al plasma, donde forma un enlace covalente con la Apo B100 de las LDL para formar lipoproteína(a).
- Las concentraciones elevadas de Apolipoproteína (a) se acompañan de un riesgo elevado de aterosclerosis.

1.9.3 ENZIMAS QUE PARTICIPAN EN EL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS**1.9.3.1 Lipoproteín Lipasa (LPL)**

La síntesis de esta enzima se lleva a cabo en muchos tejidos periféricos, especialmente en el músculo esquelético, miocardio, glándula mamaria y sobretodo, en el tejido graso. Una vez sintetizada es exportada a los capilares vecinos, quedando unida a las células endoteliales a través de proteoglicanos. Su función consiste en hidrolizar los triglicéridos presentes en los quilomicrones y las VLDL, para generar ácidos grasos libres y glicerol, siempre y cuando las partículas contengan Apo CII, que funciona como su activadora. Los ácidos grasos libres difunden hacia los tejidos vecinos, donde son fuente o almacén de energía. Su acción deja como resultado remanentes de quilomicrones e IDL. La LPL del tejido adiposo es inducible por la insulina, por lo que aumenta en el periodo postabsortivo y actúa preferentemente sobre los quilomicrones. De modo que la disminución de la actividad LPL que se produce en la diabetes mellitus, puede conducir a una disminución de la depuración de los triglicéridos (Devlin TM et al, 2004; Kasper DL et al, 2005; Mataix J et al, 2009).

Los homocigotos para mutaciones que alteran la LPL sufren hipertrigliceridemia grave en la infancia. Los heterocigotos con defectos de la LPL sufren una hipertrigliceridemia en ayunas leve o moderada, pero acusada tras consumir una comida con abundante grasa. La LPL también se expresa en los macrófagos, incluidas las células espumosas (cargadas de ésteres de colesterol) presentes en las lesiones ateroscleróticas. En esta situación la LPL puede asociarse a las LDL provocando su retención en el espacio subendotelial (Durrington P, 2003).

1.9.3.2 Triglicérido Lipasa Hepática (HTGL)

Es sintetizada en el hígado y se encuentra en las células endoteliales hepáticas. Ejerce su función a nivel de varias lipoproteínas: en los sinusoides hepáticos interactúa con los restos de VLDL (IDL) eliminando los triglicéridos y facilitando la conversión de las VLDL en LDL. También interviene en la depuración de los restos de quilomicrones. Actúa en la conversión de las HDL₂ a HDL₃ en el hígado, hidrolizando los triglicéridos y los fosfolípidos de las HDL (Devlin TM et al, 2004; Kasper DL et al, 2005; Mataix J et al, 2009).

Las personas con deficiencia genética de HTGL presentan hipertrigliceridemia severa por acumulación de los quilomicrones y restos de VLDL en el plasma (Durrington P, 2003).

1.9.3.3 Lecitin colesterol acil transferasa (LCAT)

Se sintetiza en el hígado y se segrega al plasma, donde se une predominantemente a las HDL. En presencia de Apo AI, que actúa como su activadora, cataliza la transferencia de linoleato de la lecitina al colesterol libre en la superficie de las HDL, para formar ésteres de colesterol que después se transfieren a las VLDL y finalmente a las LDL (Devlin TM et al, 2004; Kasper DL et al, 2005; Mataix J et al, 2009).

Puesto que la Apo AI es un cofactor de la LCAT, el déficit de LCAT puede estar producido por mutaciones en la propia enzima o en su cofactor. El déficit de LCAT ocasiona concentraciones bajas de ésteres de colesterol y HDL, aterosclerosis precoz, opacidad corneal e insuficiencia renal (Durrington P, 2003).

1.9.3.4 Proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP)

Se sintetiza en el hígado y circula en el plasma asociada a las HDL. La CETP desempeña un papel importante en la eliminación de los ésteres de colesterol de las HDL. Interviene en el intercambio de ésteres de colesterol de las HDL con triglicéridos de los quilomicrones o las VLDL. Los ésteres de colesterol de las LDL también pueden intercambiarse con triglicéridos de los quilomicrones y las VLDL, dando lugar a las LDL pequeñas y densas (Devlin TM et al, 2004; Kasper DL et al, 2005).

Los homocigotos para las mutaciones del gen de la CETP sufren elevaciones acusadas de HDL y apo AI, mientras que los heterocigotos para estas mutaciones presentan elevaciones leves de HDL (Durrington P, 2003).

1.9.3.5 Proteína de transferencia de los fosfolípidos (PLTP)

Se sintetiza en el hígado y el pulmón. Interviene en la formación de las partículas maduras de HDL, proporcionando los fosfolípidos para las partículas en crecimiento (Devlin TM et al, 2004; Kasper DL et al, 2005).

1.9.4 RECEPTORES DE LIPOPROTEÍNAS

1.9.4.1 Receptor E/B100

Se trata de una glicoproteína anclada en la membrana celular que se encuentra presente en diferentes tejidos periféricos, incluido el hígado. Actúa reconociendo en las lipoproteínas LDL, los remanentes de quilomicrones y las IDL, la ApoE y en las LDL, también la ApoB100. Una vez reconocida la lipoproteína, se produce la invaginación de la membrana plasmática, dando lugar a una vesícula endocelular que será digerida por acción de los lisosomas. Los productos resultantes de la degradación, entre ellos el colesterol, se liberan al citoplasma. Una vez en el citoplasma, el colesterol liberado actúa inhibiendo la actividad de la HMGCoA reductasa, lo cual atenúa la síntesis endógena celular de colesterol. Además, se produce un aumento en la actividad de la acil colesterol acil transferasa (ACAT), la cual cataliza la esterificación de colesterol con un ácido graso, generalmente ácido oléico, de forma que el colesterol esterificado se deposita en la célula. Por último, el colesterol liberado al citoplasma, inhibe la síntesis de nuevos receptores E/B100, con el fin de reducir la entrada de nuevas partículas cargadas de colesterol a la célula. Los receptores E/B100 que se encuentran en el hígado también pueden regular su expresión por acción de factores nutricionales, hormonales y farmacológicos. De acuerdo con el funcionamiento del receptor E/B100, se explica que en el caso de falta de este tipo de receptor por causa genética, se produzca un incremento de partículas LDL que dan lugar a un aumento en el depósito de los focos ateromatosos (Devlin TM et al, 2004; Kasper DL et al, 2005; Mataix J et al, 2009).

1.9.4.2 Receptor E

Se trata de receptores que reconocen la Apo E existente en los remanentes de los quilomicrones, las VLDL y las IDL. Se encuentra presente únicamente en el hígado y a diferencia del receptor E/B100, su expresión no se regula en función de los niveles de colesterol celular, por lo que las partículas ricas en ApoE son captadas por el hígado de forma continua (Devlin TM et al, 2004; Kasper DL et al, 2005; Mataix J et al, 2009).

1.9.4.3 Receptor Scavenger (Barrendero o Carroñero)

Se expresa a nivel de las células del sistema retículo endotelial. Al igual que el receptor E, su actividad no depende de los niveles de colesterol celular. Su presencia permite a los macrófagos reconocer y captar lipoproteínas anómalas, especialmente las partículas LDL oxidadas, así como las β -VLDL (presentes en un tipo especial de dislipemia), transformándose en células espumosas en el foco ateromatoso (Devlin TM et al, 2004; Kasper DL et al, 2005; Mataix J et al, 2009).

1.9.4.4 Receptor de HDL

Este tipo de receptor se localiza en el hígado, los macrófagos, los fibroblastos y las células musculares lisas de la pared arterial. Actúan reconociendo la Apo AI, presente principalmente en las lipoproteínas HDL. Al contrario que en los receptores previamente descritos, una vez reconocida la partícula HDL por su receptor, no es internalizada (Devlin TM et al, 2004; Kasper DL et al, 2005; Mataix J et al, 2009).

1.9.5 TRANSPORTE DE LÍPIDOS EXÓGENOS (ALIMENTARIOS)

Mediante este sistema de transporte, los lípidos alimentarios son vehiculizados desde el intestino hacia los tejidos periféricos y el hígado. Tal y como se muestra en la figura 1.8, la vía exógena permite el transporte de los lípidos procedentes de la alimentación. A lo largo de las tres o cuatro comidas diarias, una persona consume habitualmente de 50 a 100 g de grasa y 500 mg de colesterol. El transporte en sangre de esta grasa ingerida es prácticamente continuo, de forma que las personas normolipémicas eliminan la mayor parte de la grasa alimentaria de la circulación sanguínea a lo largo de las 12h siguientes a la última toma. Tras la ingesta de grasa, en la luz intestinal, los triglicéridos alimentarios son hidrolizados por las lipasas pancreáticas y emulsionados por los ácidos biliares, formándose micelas. El colesterol es esterificado en los enterocitos mediante la adición de un ácido graso, dando lugar a ésteres colesterilo. De este modo los triglicéridos y los ésteres de colesterilo se incorporan al núcleo de los quilomicrones naciendo junto con ésteres retinil (un quilomicrón contiene entre un 80% y un 95% de triglicéridos). Este núcleo queda revestido por fosfolípidos, colesterol libre, Apo B48, Apo AI, Apo AII y Apo AIV. Una vez formados, los quilomicrones son segregados desde los enterocitos a circulación linfática, y de allí pasan a sangre a través del conducto torácico. Ya en plasma, los quilomicrones comienzan a interactuar con otras lipoproteínas, las HDL les transfieren Apo CII y Apo CIII. Estas apoproteínas serán necesarias para que la LPL de las células endoteliales hidrolice los triglicéridos de los quilomicrones, dando lugar a ácidos grasos libres que son captados por los miocitos y adipocitos adyacentes, quienes los oxidan para la obtención de energía o los re-esterifican para su almacenaje en forma de triglicéridos. Otra parte de los ácidos grasos libres se fija a la albúmina para su transporte a otros tejidos, sobretudo el hígado. Una vez haya sido hidrolizado el núcleo de triglicéridos del quilomicrón, las apoproteínas CII y CIII cedidas, regresarán de nuevo a las HDL. Los quilomicrones resultantes, menores y más ricos en éster de colesterol, se denominan remanentes de quilomicrón, los cuales reciben Apo E, que permite su captación por el hígado, de modo que al cabo de 12h de ayuno quedan ya muy pocos quilomicrones en sangre. Una vez en los hepatocitos, el colesterol alimentario de los remanentes de quilomicrón podrá seguir tres rutas diferentes: ser incorporado a la formación de ácidos biliares, o bien destinado a la estructura de las membranas celulares, o ser segregado de

nuevo a sangre en forma de colesterol lipoprotéico. Además, en el hígado el colesterol alimentario actúa modulando la síntesis hepática de colesterol endógeno (Devlin TM et al, 2004; Kasper DL et al, 2005).

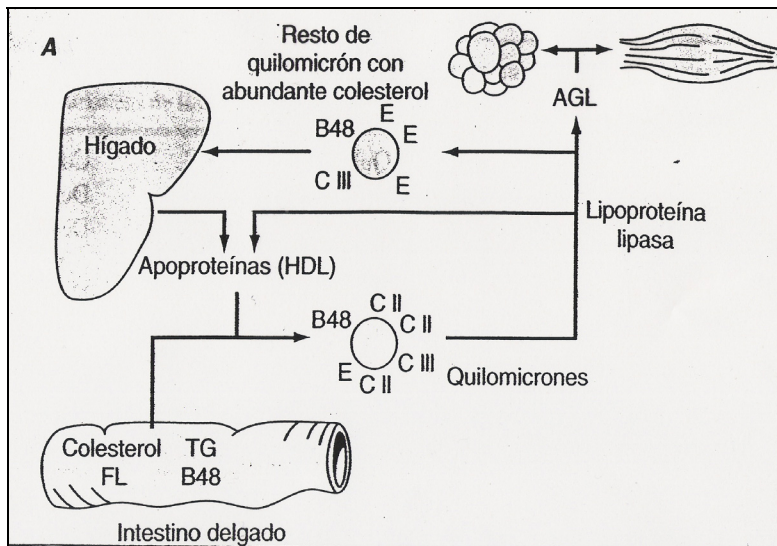


Figura 1.8. Transporte de los lípidos exógenos

La presencia de trastornos del aclaramiento en sangre de los quilomicrones predispone a la aterosclerosis. Las células espumosas en los focos ateromatosos pueden captar restos de quilomicrones y acumular ésteres de colesterol en las placas ateroscleróticas (Durrington P, 2003).

1.9.6 TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS ENDÓGENOS

1.9.6.1 Sistema de las lipoproteínas de Apo B 100 (VLDL, IDL y LDL)

Mediante este sistema de transporte, las células reciben lípidos hepáticos vehiculizados desde el hígado. Tal y como se muestra en la figura 1.9, el hígado forma triglicéridos a partir de la esterificación de los ácidos grasos sintetizados de novo o captados del plasma. El colesterol también es sintetizado de novo por los hepatocitos, o bien es captado a partir de los restos de quilomicrones. Por acción de la proteína de transporte microsómico (microsomal transfer protein, MTP), los triglicéridos hepáticos forman la partícula VLDL en combinación con ésteres de colesterilo, fosfolípidos, vitamina E y Apo B100. Las VLDL son similares a los quilomicrones en cuanto a su composición de proteínas, pero contienen gran cantidad de Apo B100 y tienen una mayor proporción de colesterol que los quilomicrones (1mg de colesterol por cada 5mg de triglicéridos). Una vez

segregadas desde el hígado al plasma, a las VLDL se les añade las Apo C I, C II, C III y E. Durante su tránsito por la circulación, la LPL del tejido adiposo y muscular va hidrolizando los triglicéridos de las VLDL, que se convierten progresivamente en partículas IDL. La única Apo que permanece en superficie al final de su proceso de transformación es la Apo B100. Las IDL así formadas, pueden seguir dos vías, el 40-60% penetra en el hígado, el resto se transforma en lipoproteínas LDL (transformación en la que juega un papel importante la Apo E). La mayor parte de las partículas LDL (70%) es captada por el hígado, el resto es suministrado a tejidos periféricos como fuente de colesterol (Devlin TM et al, 2004; Kasper DL et al, 2005).

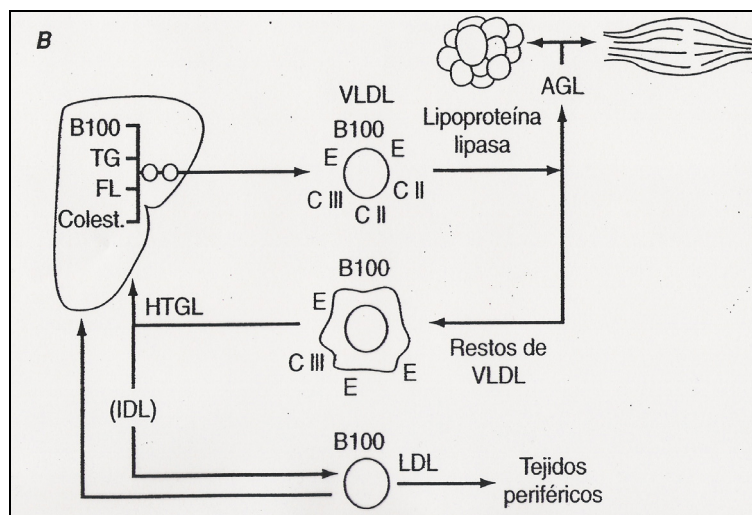


Figura 1.9. Sistema de las lipoproteínas de Apo B100 (VLDL, IDL y LDL)

Las concentraciones plasmáticas elevadas de LDL y apo B100 son un factor de riesgo de aterosclerosis, ya que las partículas de LDL son captadas por las células espumosas y oxidadas, estimulando el crecimiento de las células endoteliales en las placas de ateroma (Durrington P, 2003).

1.9.6.2 Transporte inverso del colesterol. Sistema de las lipoproteínas de Apo A I (HDL)

Todas las células nucleadas del organismo son capaces de sintetizar colesterol, pero únicamente los hepatocitos lo pueden metabolizar y excretar. El transporte inverso del colesterol permite la vehiculización del colesterol desde las membranas plasmáticas de las células periféricas hacia el hígado, para su eliminación mediante la excreción hacia la bilis. Tal y como se muestra en la figura 1.10, las lipoproteínas encargadas de este transporte del colesterol hacia el hígado, son las HDL. Las partículas nacientes de HDL₃ se forman en el intestino y

el hígado por coalescencia de Apo AI y fosfolípidos (principalmente lecitina). Son lipoproteínas pequeñas, discoideas y pobres en colesterol. Mientras circulan se les va transfiriendo colesterol libre desde las membranas celulares, (incluidas las células espumosas), gracias a un transportador de colesterol, el ABC1 (ATP-Binding Cassette protein A1). Una vez incorporado en la partícula HDL, la LCAT transforma el colesterol libre en ésteres de colesterol, que pasan de la superficie al núcleo de la partícula. Esto aumenta la capacidad de la HDL para seguir captando más colesterol libre y agrandarse, transformándose progresivamente en HDL₂, más grandes y esféricas. Una vez formadas, el colesterol de las partículas HDL₂ puede transportarse al hígado por una vía indirecta y por otra directa. En la vía indirecta, por acción de la CETP, se transfieren los ésteres de colesterol de las partículas HDL₂ a las lipoproteínas Apo B (quilomicrones en el periodo posprandial o VLDL en ayunas) y reciben a cambio triglicéridos, que son hidrolizados por la LPL, reciclandose de nuevo en HDL₃. Las lipoproteínas B que captan su colesterol esterificado son eliminadas en el hígado. En la vía directa, la partícula completa de HDL₂ es directamente eliminada del plasma por el hígado mediante receptores SR-BI (Scavenger Receptor Class BI) (Devlin TM et al, 2004; Kasper DL et al, 2005; Mataix J et al, 2009).

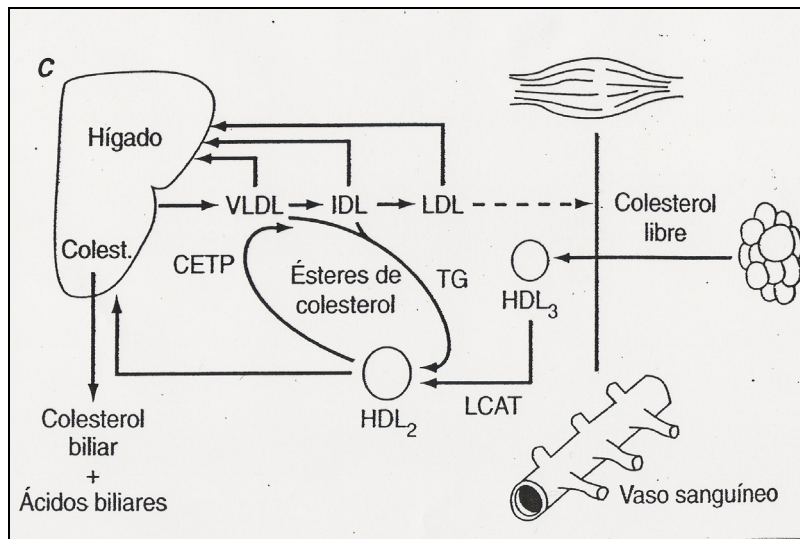


Figura 1.10. Sistema de las lipoproteínas de APO AI (HDL)

Por su papel aclarador del colesterol, las HDL tienen acción antiaterogénica. Además, protegen a las partículas LDL de su oxidación (Durrington P, 2003).

1.10 Dislipemia

El concepto de dislipemia engloba a un conjunto de alteraciones en los valores de lípidos en sangre, fundamentalmente el colesterol y los triglicéridos. Son consecuencia de la alteración del metabolismo de las lipoproteínas y se pueden dividir en hiperlipoproteinemias, hipolipoproteinemias y aparición de lipoproteínas anómalas, siendo las primeras las más frecuentes en la población.

Las hiperlipoproteinemias pueden ordenarse según la clasificación fenotípica de Fredrickson, aceptada por la OMS (tabla 1.5) (Kasper DL et al, 2005).

Tabla 1.5. Clasificación fenotípica de las hiperlipoproteinemias de Fredrickson

Fenotipo	Lipoproteína aumentada
Tipo I (hipertrigliceridemia exógena)	Existen quilomicrones en ayunas
Tipo IIa (hipercolesterolemia)	Aumentan las LDL
Tipo IIb (hiperlipemia combinada)	Aumentan las LDL y las VLDL
Tipo III (disbetalipoproteinemia)	Aparecen lipoproteínas remanentes (β -VLDL e IDL)
Tipo IV (hipertrigliceridemia endógena)	Aumentan las VLDL
Tipo V (hiperlipemia mixta)	Aparecen quilomicrones y aumentan las VLDL

La principal limitación clínica de la clasificación de Fredrickson es que no especifica el mecanismo causal de la hiperlipemia. En este sentido, las dislipemias pueden clasificarse en primarias, asociadas fundamentalmente a factores genéticos, y secundarias a factores tales como el estilo de vida (dieta, ejercicio físico), enfermedades (diabetes, enfermedades renales, enfermedades hepáticas, enfermedades tiroideas) o fármacos (β -bloqueantes, isotretinoína, corticosteroides, ciclosporina, metil-dopa...). En la tabla 1.6, se muestran las principales hiperlipemias primarias de causa genética (Kasper DL et al, 2005; Mataix J et al, 2009).

Tabla 1.6. Clasificación de las hiperlipemias primarias

<i>Dislipemia</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Lipoproteína aumentada</i>	<i>CT (mg/dl)</i>	<i>TG (mg/dl)</i>	<i>Gen alterado</i>	<i>Transmisión</i>
Hipercolesterolemia familiar monogénica	1/500	LDL	Homoc >600 Heter 300-600	-	Receptor E/B100	Autosómica dominante
Hipercolesterolemia familiar poligénica	1/20	LDL	<300	-	Desconocido	Variable
Hipercolesterolemia ApoB100 defectuosa	Variable	LDL	275-500	-	Apo B100	Autosómica dominante
Hiperquilomicronemia familiar	Rara	Quilomicrón	-	1200/1500	LPL, Apo CII	Autosómica recesiva
Hipertrigliceridemia familiar endógena	1/300	VLDL	-	200/500	Desconocido	Autosómica dominante
Hipertrigliceridemia de origen mixto	1/500	Quilomicrón/VLDL	>300	>1.000	Desconocido	Variable
Hiperlipemia familiar combinada	1/100	LDL/VLDL	<400	Algo elevado	Desconocido	Autosómica dominante
Disbetalipoproteinemia	1/5.000	B-VLDL	300/1.000	300/1000	Apo E, lipasa hepática	Autosómica recesiva

CT = colesterol total, TG= triglicéridos.

En la tabla 1.7, se muestran diferentes formas de dislipemia secundarias a enfermedad o al consumo de fármacos (Kasper DL et al, 2005; Mataix J et al, 2009).

Tabla 1.7. Causas secundarias de hiperlipemia

<i>Lipoproteína elevada</i>	<i>Causa</i>
LDL	Hipotiroidismo Sd. Nefrótico Colestasis Porfiria aguda intermitente Anorexia nerviosa Hepatoma Fármacos: tiazidas, ciclosporina, carbamacepina
HDL	Alcohol Ejercicio físico Fármacos: estrógenos
VLDL	Obesidad Diabetes mellitus tipo 2 Enfermedad por depósito de glucógeno Hepatitis Alcohol Fallo renal Sepsis Estrés Síndrome de Cushing Embarazo
IDL	Mieloma múltiple Gammapatía monoclonal Enfermedad autoinmune Hipotiroidismo

Quilomicrones	Enfermedad autoinmune Fármacos: isotretinoína
Lipoproteína (a)	Insuficiencia renal Inflamación Menopausia Orquidectomía Hipotiroidismo Acromegalia Nefrosis Fármacos: hormona del crecimiento

Tan sólo una pequeña parte de las dislipemias responde a alteraciones genéticas como causa primaria fundamental. La mayoría de los trastornos en el metabolismo lipídico son secundarios, siendo la situación más frecuente la presencia de causas ambientales adquiridas que agravan su influencia en el perfil lipídico, al concurrir con alteraciones genéticas, generalmente poco importantes. De entre los factores ambientales, aquellos que se deben al estilo de vida son los más extendidos en la población, sobretodo en relación con el tipo de dieta (Mataix J et al, 2009).

1.10.1 DISLIPEMIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los trastornos en el perfil lipídico, caracterizados por niveles elevados de colesterol LDL, VLDL y/o triglicéridos, junto a niveles reducidos de colesterol HDL son un factor de riesgo mayor para el desarrollo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Las lipoproteínas LDL circulantes se van depositando en la íntima de los vasos, donde sufren una serie de alteraciones por oxidación, glucosilación y otros procesos, que dan lugar a una respuesta inflamatoria mediada por citokinas y factores de crecimiento, lo cual genera una alteración en el comportamiento de las células endoteliales, con la consiguiente aparición de las estrías grasas y posteriormente de las placas de ateroma, que subyacen en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares por aterosclerosis (Mataix J et al, 2009).

Con el tiempo, estos focos de aterosclerosis van creciendo y estrechando la luz de las arterias y pueden dar lugar a rupturas en las placas de ateroma, activándose la trombosis intravascular por agregación plaquetaria. Esta aterotrombosis supone el principal elemento que condiciona el mal pronóstico de los diferentes trastornos cardiovasculares que cursan con isquemia y disminución de la circulación arterial periférica, cerebral o coronaria (AHA, 2002; Fácila L et al, 2010).

Las enfermedades cardiovasculares engloban a todas aquellas alteraciones del corazón o del sistema vascular que generan una disfunción en el correcto funcionamiento del sistema circulatorio, dificultando el impulso de sangre a los órganos y tejidos. Entre las enfermedades cardiovasculares se incluyen la

cardiopatía isquémica, el infarto agudo de miocardio y los accidentes cerebrovasculares.

En los últimos 30 años las enfermedades cardiovasculares han pasado de afectar únicamente a la población de los países industrializados a convertirse en una epidemia que se extiende de forma notable a todos los países -a excepción de los más subdesarrollados-. El aumento en la población de la incidencia de estas entidades patológicas supone una elevada carga socio-sanitaria tanto a nivel de morbi-mortalidad, como a nivel económico.

1.10.1.1 Mortalidad

A nivel mundial, tanto en países desarrollados, como en muchos en vías de desarrollo, la principal causa de muerte, tanto en hombres como en mujeres, son las enfermedades cardiovasculares (ECV). Se calcula que en 2004 murieron por esta causa 17,3 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo; 7,3 millones de esas muertes se debieron a cardiopatía coronaria, y 6,2 millones a accidentes cerebrovasculares (ACV). Se calcula que en 2015 las enfermedades cardiovasculares darán lugar a 20 millones de fallecimientos y que en 2030 la cifra seguirá en aumento, morirán cerca de 23,6 millones de personas por ECV, sobre todo por cardiopatías y ACV, que se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte (OMS, 2008).

Más del 80% de las muertes por ECV se producen en países con ingresos bajos y medios, ya que la población se encuentra más expuesta a los factores de riesgo que desembocan en las ECV y carecen de acceso a los métodos preventivos que se aplican en los países con ingresos altos. Además presentan carencias en el acceso a servicios de asistencia sanitaria eficientes y equitativos. Como consecuencia, muchos habitantes de dichos países mueren más jóvenes, de ordinario en la edad más productiva, a causa de las ECV y otras enfermedades no transmisibles (OMS, 2008).

En los países industrializados las cardiopatías y los ACV son la primera y segunda causa de defunción (OMS, 2008). La prevalencia de enfermedad cardiovascular a nivel europeo se sitúa alrededor del 40%, con dos millones de defunciones al año (Micó L, 2010). En España, en 2010, la principal causa de muerte fueron las ECV, responsables de 31,2 de cada 100 defunciones, seguida por los tumores (28,1 de cada 100) y las enfermedades del sistema respiratorio (10,5 de cada 100). Detalladamente, las cardiopatías isquémicas (infarto de miocardio, angina de pecho,...) y los ACV ocuparon el primer y segundo lugar, respectivamente, en el número de defunciones. Las ECV mantuvieron una tendencia descendente, al reducirse un -0,8% (-1,0% para la cardiopatía isquémica y -3,3% para los ACV). Por sexo, las ECV fueron la primera causa de muerte para las mujeres (276,7 muertes por cada 100.000), mientras que fueron la segunda para los hombres (239,6 muertes por cada 100.000), entre quienes la primera causa de muerte fueron los tumores (291,2 fallecidos por cada 100.000).

De entre las causas de muerte por ECV, los ACV fueron más frecuentes en las mujeres, mientras que la cardiopatía isquémica lo fue más entre los hombres. Por edad, la principal causa de muerte en los mayores de 79 años fueron las ECV (37,3% del total de fallecimientos) (Boix R et al, 2003; INE, 2010).

1.10.1.2 Morbilidad

Las enfermedades cardiovasculares suponen una elevada morbilidad en la población, con la consiguiente carga asistencial y económica para los sistemas socio-sanitarios. Según la OMS, la cardiopatía isquémica y el ictus suponen la tercera y cuarta causa de años de vida perdidos en buena salud o vividos con discapacidad para las mujeres (5,3% y 5,2%, respectivamente) y la segunda y la tercera para los varones (6,8% y 5%, respectivamente), sólo por detrás del SIDA en ambos sexos y de los trastornos depresivos en las mujeres (OMS, 2008).

A nivel europeo, la enfermedad cardiovascular representa una de las principales causas de enfermedad prolongada y de baja laboral (Micó L, 2010). En el 2010, en España las enfermedades que necesitaron más hospitalizaciones en población masculina fueron las del aparato circulatorio (15,3% del total). En las mujeres las enfermedades cardiovasculares se situaron en segundo lugar, después de las enfermedades obstétricas, con un 10,6% del total (INE, 2010).

1.10.1.3 Carga socio-sanitaria de las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son las de mayor impacto socio-sanitario, tanto en los países desarrollados, como en vías de desarrollo. A su carga de morbi-mortalidad se añade un elevado coste económico.

Las ECV afectan a muchas personas de mediana edad, y a menudo reducen gravemente los ingresos y los ahorros de los pacientes y de sus familias. Los ingresos que dejan de percibirse y los gastos en atención médica socavan el desarrollo socioeconómico de las comunidades y de los países, y promueven la aparición o la persistencia de la pobreza en los países con ingresos bajos o medios. Por ejemplo, una familia con un miembro aquejado de una ECV puede verse obligada a destinar el 30% o más del ingreso familiar a costear su atención médica. En general, las ECV afectan con mayor intensidad a aquellos grupos sociales menos favorecidos económicamente, con independencia del nivel económico del país. En los países con altos ingresos, la prevalencia de factores de riesgo y enfermedades, así como la mortalidad, suele ser mayor en los niveles socioeconómicos más bajos. Esta tendencia se observa de forma similar en los países de bajos y medianos ingresos (OMS, 2008).

Las ECV suponen una gran carga para las economías de todos los países. A nivel macroeconómico se estima que pueden suponer entre un 1% y un 5% del producto interior bruto, pues muchas personas en edad productiva mueren prematuramente (OMS, 2008). A nivel de la Unión Europea, la carga financiera de

las enfermedades cardiovasculares supone alrededor del 10% de todo el gasto sanitario (Micó L, 2010).

Según la OMS (2008) hasta el 80% de las muertes prematuras por ECV podrían evitarse mediante la prevención a través de un estilo de vida saludable. Es posible reducir el riesgo de ECV y su carga socio-sanitaria mediante intervenciones a nivel de la actividad física, el hábito tabáquico y el tipo de dieta. Se recomienda la promoción en la población de la práctica regular de ejercicio físico moderado, la implantación de medidas sociales que eviten la inhalación activa o pasiva de humo de tabaco y la educación para una alimentación rica en frutas y verduras, reduciendo la ingesta de grasas saturadas, azúcares y sal. El principal interés preventivo se sitúa a nivel de la Atención Primaria, incidiendo en la población de riesgo con iniciativas orientadas a la reducción y el control de los factores de riesgo evitables, llevándose a cabo una labor de prevención dirigida a todas las etapas de la vida. Asimismo, es de interés la investigación de nuevos factores de riesgo que podrían estar implicados.

1.10.1.4 Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular

El proceso arteriosclerótico se inicia ya en edades tempranas, durante la infancia, y se desarrolla a lo largo de la vida del individuo. La velocidad de progresión del daño vascular, así como la incidencia en la aparición de procesos clínicos, es susceptible de ser modificada por la presencia e intensidad de factores de riesgo cardiovascular.

Se han identificado múltiples factores de riesgo. Algunos tales como la historia familiar, la edad y el sexo, no son modificables. Sin embargo, una extensa investigación ha mostrado de manera concluyente que hay un número de determinantes asociados a estilos de vida occidentales que, desde la infancia, contribuyen al desarrollo de la enfermedad cardiovascular (AHA, 2002).

Los estilos de vida occidentales provocan cambios adversos en las características bioquímicas y fisiológicas que aceleran el desarrollo de arteriosclerosis y sus complicaciones trombóticas asociadas. Se ha evidenciado durante mucho tiempo que la modificación de los factores de riesgo es efectiva para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos asintomáticos de alto riesgo (prevención primaria) y para reducir el riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular recurrentes en pacientes con enfermedad cardiovascular manifestada clínicamente (prevención secundaria) (Plan Integral de Cardiopatía Isquémica, 2003).

Sin embargo, cada día es más reconocido el hecho de que los factores de riesgo no deben considerarse aisladamente. Las recomendaciones más recientes de prevención de enfermedad cardiovascular han enfatizado la “carga total de riesgo” a la que un individuo está expuesto más que considerarlo como “hipertenso”, “hiperlipidémico”, “diabético”, etc. Esta aproximación reconoce que la

enfermedad cardiovascular tiene una etiología multifactorial y que los factores de riesgo tienden a agregarse (Plaza I et al, 2000).

Los cambios más determinantes en los estilos de vida como estrategia preventiva, han sido el abandono del hábito tabáquico, el aumento de la actividad física y la adopción de correctas pautas dietéticas. Además, del tratamiento de la hipertensión y del mantenimiento de un peso corporal adecuado, evitando el acúmulo de grasa abdominal.

Entre los factores dietéticos asociados a un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, se incluye una transición nutricional hacia regímenes cada vez más pobres en elementos protectores, como la fibra o los fitoproductos en frutas y verduras, al tiempo que ricos en grasas saturadas, azúcares refinados y sal. Todo ello unido a un estilo de vida sedentario y al aumento del consumo de tabaco, ha facilitado el que en casi todos los países las poblaciones presenten una incidencia de factores de riesgo cardiovascular por encima de los niveles óptimos, propagándose la arteriosclerosis y generalizándose las enfermedades cardiovasculares (Sociedad Española de Arteriosclerosis, 1993).

Las siguientes tablas resumen los factores de riesgo en función de su relación etiopatogénica con el riesgo de enfermedad cardiovascular (tabla 1.8) y en función de la posibilidad de modificación que presentan (tabla 1.9).

Tabla 1.8. Factores de riesgo cardiovascular causales, predisponentes y condicionales

Causales	Predisponentes	Condicionales
Aumento del colesterol y el cLDL	Obesidad	Aumento de triglicéridos
Descenso del cHDL.	Obesidad abdominal	LDL pequeñas y densas
Tabaco	Sedentarismo	Lipoproteína (a) > 30 mg/dl
Hipertensión Arterial	Historia familiar de ECV	Aumento de homocisteína
Diabetes Mellitus	Etnia	Factores protrombóticos
Edad	Factores psicosociales	Marcadores de inflamación (PCR ultrasensible)

cLDL = colesterol LDL, cHDL = colesterol HDL.

Tabla 1.9. Factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables

Factores de riesgo modificables	Factores de riesgo no modificables
Hipertensión arterial. Colesterol LDL sérico elevado. Colesterol HDL sérico bajo. Hipertrigliceridemia. Hiperglucemia / diabetes. Obesidad central (abdominal). Factores trombogénicos elevados. Hiperhomocisteinemia. Lipoproteína (a) elevada. Presencia de marcadores de inflamación. Estilo de vida: <ul style="list-style-type: none"> • Dieta habitual rica en grasas saturadas, colesterol y calorías. • Tabaquismo. • Consumo excesivo de alcohol. • Inactividad física. 	Edad. Sexo. Historia familiar de ECV u otra enfermedad arteriosclerótica a temprana edad (en hombres < 55 años, en mujeres < 65 años). Historia personal de ECV u otra enfermedad arteriosclerótica. Polimorfismos genéticos.

1.10.2 INFLUENCIA DE DISTINTOS FACTORES DE RIESGO SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

1.10.2.1 Alcohol

El consumo de alcohol, ya sea moderado o elevado, es una de las causas más frecuentes de hipertrigliceridemia. Durante la oxidación del alcohol etílico, en el hígado se consumen grandes cantidades de NAD, lo que bloquea parcialmente la oxidación hepática de los ácidos grasos. Este excedente de ácidos grasos que no son oxidados deriva a la síntesis de triglicéridos, que en parte quedan almacenados en el hígado, originando a la larga una esteatosis, y en parte son secretados a sangre en forma de VLDL. El exceso en sangre de VLDL, compite con los quilomicrones en la hidrolización por la lipoproteinlipasa, lo que puede derivar en una hiperquilomicronemia (Su I et al, 1992; Mataix J et al, 2009).

El consumo de alcohol en pequeñas cantidades, inferiores a los 30 g/día, origina un incremento en las concentraciones de HDL, posiblemente por activación de la síntesis de las apoproteínas A. Sin embargo, la elevación en el colesterol HDL observado se produce sobre todo a expensas de las partículas HDL₃, y no de las HDL₂, que son las subpartículas con poder antiaterogénico.

Si la ingesta moderada de alcohol se realiza en forma de vino tinto, se asocia el consumo de sustancias polifenólicas antioxidantes, que protegen a las partículas LDL de la oxidación. A esto se añade el efecto antiagregante del consumo de alcohol (Mataix J et al, 2009). Sin embargo, cabe tener en cuenta los efectos deletéreos del alcohol a nivel hepático, que pueden derivar en cirrosis y carcinogénesis, así como para la salud en general (HTA, daño cerebral, diversos cánceres) (Jackson R et al, 1993).

Según la Encuesta Nacional de Salud del año 2006, en España, el 26% de la población declaraba ser abstemia, el 19,8% que bebía ocasionalmente y el 48,4% que consumía bebidas alcohólicas habitualmente.

1.10.2.2 Tabaco

El consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de aterogénesis, entre otros efectos, por aumento de la concentración plasmática de lípidos aterogénicos. La calidad del colesterol en sangre empeora, produciéndose un incremento del colesterol LDL, respecto del colesterol HDL, que disminuye sus niveles. A este efecto se suma el estrés oxidativo que genera el hábito tabáquico (Mataix J et al, 2009). Estos efectos sobre las concentraciones lipídicas en sangre se ven revertidos tras el cese del consumo habitual de tabaco (Craig et al, 1989).

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud de 2006, el 26,4% de la población de 16 y más años fuma a diario, el 3,1% es fumador ocasional, el 20,5% es ex-fumador y el 50,0% nunca ha fumado. En función del sexo, el 31,6% de los hombres y el 21,5% de las mujeres, fuman.

1.10.2.3 Sedentarismo

En 1994, el sedentarismo fue reconocido por la OMS como un factor de riesgo aislado en la cardiopatía isquémica, esto llevó a considerar la práctica de ejercicio físico moderado, regular y mantenido, como un factor protector destacado frente a la obesidad y las enfermedades cardiovasculares (Ferrís G, 2009).

El sedentarismo se asocia a obesidad y dislipemia, mientras que el ejercicio moderado habitual mejora el perfil lipídico, la función vascular y previene el sobrepeso (Mataix J et al, 2009). La práctica regular de ejercicio físico, ajustado al estado fisiológico de cada individuo, disminuye la tasa de colesterol total y aumenta los niveles de colesterol HDL. El ejercicio físico presenta beneficios a nivel hemodinámico, puesto que disminuye el tono simpático y la frecuencia cardíaca en reposo -previniendo y mejorando la hipertensión arterial-, y mejora el retorno venoso y el bombeo muscular. La combinación de dieta y ejercicio es más eficaz que la simple intervención dietética en la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. La actividad física no solamente facilita el control del peso corporal, sino que promueve la mejora en la relación entre la masa muscular y la masa grasa. Además, la práctica de ejercicio físico supone un cambio de

actitud frente al propio estilo de vida, que repercute de forma directa en otros hábitos importantes, como la dieta, el alcohol y el tabaco. En este sentido, se observa que el riesgo coronario puede ser 3 veces menor en personas activas que en aquellas sedentarias (Marín RM et al, 1995).

En España, según cifra la Encuesta Nacional de Salud 2006, el 60,6% de la población de 16 y más años (63,6% de los hombres y 57,6% de las mujeres) realiza algún tipo de actividad física en su tiempo de ocio.

1.10.2.4 Sobrepeso y obesidad

La creciente prevalencia de la obesidad a nivel mundial, a consecuencia de los cambios en el estilo de vida de las últimas décadas, genera actualmente una importante carga socio-sanitaria, dado que el exceso de tejido adiposo, sobretodo a nivel abdominal, aumenta el riesgo de desarrollo de múltiples patologías, incluídas las enfermedades cardiovasculares y la dislipemia.

Existe una estrecha relación entre dislipemia y obesidad, que se explica por un lado, en base a la hipernutrición y a la ingesta excesiva de grasa saturada y colesterol, que suelen presentar las personas con sobrepeso u obesidad, y por otro lado a causa de la resistencia a la insulina a la que conduce el exceso de tejido adiposo, de modo que esta alteración en la homeostasis de la glucosa y la insulina disminuye la actividad de la lipoproteínlipasa, lo cual se traduce en hipertrigliceridemia, así como a una mayor actividad de la lipasa hepática, que enriquece en triglicéridos las lipoproteínas LDL y HDL. En condiciones de sobrepeso y obesidad, se observa que las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL y triglicéridos en sangre son directamente proporcionales a la masa grasa del organismo, mientras que las de HDL son inversamente proporcionales (Solá E et al, 2002). El exceso de tejido adiposo, sobre todo a nivel abdominal, se relaciona con más ácidos grasos libres circulantes y con partículas LDL más densas y pequeñas (Terry RB et al, 1989), así como con la disminución de las apoproteínas A, acompañado del aumento de las apoproteínas B y CIII (Salas-Salvadó J et al, 2007). En el sobrepeso moderado, se estima un incremento aproximado en el colesterol total y el colesterol LDL de 4mg/dl por cada kg de peso ganado. Mientras que por cada kg de peso perdido se incrementa en 0,34 mg/dl el colesterol HDL (Mataix J et al, 2009).

1.10.3 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA

El tratamiento de primera elección en la dislipemia se basa en la intervención dietética. Sin atender a las consideraciones personales de cada individuo, en cuanto a sus necesidades calóricas o al tratamiento dietético específico de otras comorbilidades, en general se aceptan las siguientes

recomendaciones referidas a los diferentes grupos de alimentos (Mataix J et al, 2009):

- **Leche y derivados:** se acepta el consumo en su forma desnatada, restringiendo el consumo de quesos a su variedad fresca y baja en grasa.
- **Carnes:** se limita el consumo de carne a un máximo de tres raciones a la semana, con preferencia hacia las carnes magras.
- **Embutidos:** se debe evitar su consumo.
- **Pescados:** consumir con preferencia a las carnes, tanto en su variedad azul, como blanca. Se debe evitar el consumo de salazones y marisco.
- **Huevos:** se permite consumir de 2 a 3 huevos a la semana.
- **Cereales y pan:** se optará preferiblemente por la variedad integral, con el fin de implementar el consumo de fibra.
- **Legumbres:** no existe limitación en su consumo.
- **Frutos secos:** no existe limitación en su consumo, salvo en dietas con control calórico, y siempre que se eviten fritos y con sal.
- **Bollería y pastelería:** se debe evitar su consumo, especialmente cuando entre sus ingredientes haya grasa animal, o de coco y palma.
- **Aceites y grasas:** debe priorizarse el consumo de aceite de oliva por encima de otras variedades. Mientras que el consumo de grasas saturadas y grasas trans debe evitarse.
- **Frutas y verduras:** debe fomentarse su consumo.
- **Bebidas alcohólicas:** deben evitarse. En el caso del vino tinto, en personas que ya lo consumían, se puede permitir su consumo, sin llegar a superar los 250ml/día.

Al igual que ocurría en el tratamiento dietético del sobrepeso y la obesidad, en el caso de la dislipemia, la mejora del perfil lipídico puede verse implementada si se acompaña de una rutina de ejercicio físico aeróbico, moderado y regular, ajustado a las posibilidades de cada persona.

En el caso de que las medidas anteriores no fueran suficientes, se optará por añadir al tratamiento medidas farmacológicas. Existen en la actualidad diferentes posibilidades disponibles (Mataix J et al, 2009):

- **Estatinas:** actúan como inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa, enzima clave en la síntesis hepática de colesterol. Consiguen, por sí solas, los mayores descensos de colesterol (30-40%), así como un moderado descenso de los triglicéridos y un ligero ascenso del colesterol HDL. Son eficaces al lograr un descenso en los eventos cardiovasculares, posiblemente debido a efectos adicionales, de tipo antiinflamatorio, antiagregante plaquetario o modificador de la función endotelial. Requieren seguimiento de las transaminasas hepáticas y de la creatinina muscular, por el riesgo de inflamación hepática y miositis.
- **Fibratos:** se trata de derivados del ácido fítico. Estimulan la actividad de la lipoproteinlipasa, potenciando la entrada de los triglicéridos de las VLDL y los quilomicrones hacia los tejidos periféricos. Son eficaces en la reducción de los

triglicéridos y del colesterol LDL. Al igual que con las estatinas, requieren de seguimiento de la función hepática y de la creatinina muscular.

- **Ezetimiba:** inhibe la absorción intestinal del colesterol, tanto dietético, como el presente en la bilis, con lo que el hígado aumenta la captación de colesterol procedente de las partículas LDL. Consigue reducir el colesterol total y el colesterol LDL. En general es un fármaco bien tolerado.
- **Secuestradores de los ácidos biliares:** la colestiramina y el colestipol impiden la absorción intestinal del colesterol, tanto el procedente de la ingesta, como el incluido en las sales biliares dentro de la circulación enterohepática. Reducen los niveles de colesterol, pero pueden elevar ligeramente los triglicéridos. Pueden dar lugar a meteorismo y alteraciones del ritmo intestinal, así como interferir en la absorción de fármacos y micronutrientes.
- **Derivado del ácido nicotínico:** disminuye la llegada al hígado, de ácidos grasos procedentes de tejido graso, con lo cual se reduce la producción de partículas VLDL, IDL y LDL. Además, estimula la función de la lipoproteinlipasa. Es eficaz disminuyendo el colesterol LDL y los triglicéridos, al tiempo que aumenta el colesterol HDL. Presenta efectos adversos, como prurito y molestias gastrointestinales.
- **Probucol:** reduce el colesterol total y LDL, pero también el colesterol HDL, por lo que actualmente no se emplea. Presenta actividad antioxidante sobre las partículas LDL. Entre los efectos adversos puede asociar arritmias cardíacas, mareo, cefalea y molestias gastrointestinales.

1.10.4 DIETA Y DISLIPEMIA

La dieta es el factor no genético con mayor efecto en la regulación de la concentración plasmática de lípidos. De modo que los hábitos dietéticos constituyen un elemento clave en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, tanto por su influencia en el perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, VLD y triglicéridos), como por su influencia en la oxidación lipídica, la trombogénesis y la hipertensión arterial. Es por ello que el tratamiento y la prevención de las enfermedades cardiovasculares encuentra su primer escalón en una correcta educación dietética (Carson JA, 2003).

Por tanto, la ingesta calórica y la diferente proporción de nutrientes y componentes en la alimentación pueden influir y modificar el perfil lipídico, ejerciendo un efecto bien protector, bien deletéreo en el tratamiento y la prevención de las dislipemias y las enfermedades cardiovasculares.

1.10.4.1 Calorías totales

Las dietas hipercalóricas, generalmente a expensas de azúcares simples, grasas y alcohol, y con disminución de fibra y azúcares complejos, se asocian a un aumento en la producción hepática de triglicéridos y VLDL. Además, un aporte calórico por encima de las necesidades del individuo, conlleva a la larga a la

aparición de sobrepeso y obesidad, con la consiguiente resistencia periférica a la insulina y el aumento de la tensión arterial, y por tanto, un mayor riesgo cardiovascular (Suen VM et al, 2003); en estas condiciones es frecuente encontrar cifras altas de VLDL y bajas de HDL, debido a la sobreproducción de partículas VLDL y a la relativa ineficacia de la enzima LPL (Mataix J et al, 2009).

1.10.4.2 Ácidos grasos

La grasa es el componente de la alimentación que influye de una forma más directa en las concentraciones de lípidos plasmáticos. De especial relevancia en la determinación del perfil lipídico es el tipo y cantidad de ácidos grasos consumidos. Los ácidos grasos actúan no sólo al nivel de la estructura y composición de las lipoproteínas, sino también en el proceso de la trombogénesis y en el grado de susceptibilidad a la oxidación de las partículas LDL. Por lo que su ingesta es determinante a diferentes niveles del proceso arteriosclerótico (Bonanome A et al, 1992).

En general, se acepta que si la dieta presenta un elevado contenido en grasas saturadas y colesterol, será hipercolesterolemia, sobretodo a expensas del colesterol LDL, aunque la respuesta individual puede ser muy variable y no es posible separar la interacción entre los factores genéticos y la dieta (Carson JA, 2003).

1.10.4.3 Ácidos grasos saturados

De entre los ácidos grasos, el aporte de grasa saturada es el factor dietético que más directamente se ha relacionado con el aumento de las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL y triglicéridos. De modo que el consumo excesivo de grasa saturada da lugar a un incremento en las partículas VLDL por medio de un aumento en la secreción de Apo B100. Respecto a la elevación en las partículas LDL, ésta se produce por medio de dos mecanismos: por una parte mediante un estímulo de la producción de estas partículas, por otra parte, mediante la inhibición de la actividad de sus receptores hepáticos, retrasándose el aclaramiento en plasma. Se ha sugerido que el modo en que se afecta al funcionamiento de los receptores de las lipoproteínas LDL tiene que ver con la alteración de la fluidez de las membranas celulares por parte de la grasa saturada. De entre los diferentes tipos de ácidos grasos saturados, el efecto hipercolesterolemia se atribuye a los ácidos grasos láurico (C12:0), mirístico (C14:0) y palmítico (C16:0), mientras que los ácidos grasos de cadena media, caprílico (C8:0) y cáprico (C10:0), no modifican los niveles de colesterol total y colesterol LDL, y por su parte el ácido esteárico, de 18 átomos de carbono, no se considera aterogénico, al ser metabolizado rápidamente a ácido oléico (Keys et al, 1965; Mataix J et al, 2009).

Su fuente alimenticia se encuentra fundamentalmente en alimentos de origen animal: lácteos, carnes y derivados. Así como en aceites vegetales como el de coco y palma.

1.10.4.4 Ácidos grasos monoinsaturados

La fuente habitual en la dieta la encontramos en el aceite de oliva y en menor medida en los frutos secos y semillas. El aporte habitual de ácidos grasos monoinsaturados viene dado en forma de ácido oléico.

El consumo de ácidos grasos monoinsaturados ejerce un efecto protector frente al proceso arteriosclerótico. Este tipo de grasa tiene acción hipocolesterolemizante, al reducir el nivel de colesterol total y colesterol LDL, facilitando su captación por los receptores hepáticos. El mecanismo por el cual el ácido oléico parece actuar reduciendo los niveles de colesterol LDL podría deberse a la activación de la enzima ACAT (Acil Colesterol Acil Transferasa), la cual cataliza la formación de oleil-colesterol, disminuyendo la concentración intracelular de colesterol no esterificado, de modo que se activaría la síntesis de nuevos receptores LDL. Además, el ácido oléico actúa reduciendo la oxidación de las partículas LDL (Solá R et al, 1997; Mataix J et al, 2009). Al mismo tiempo, el consumo de grasa monoinsaturada da lugar al incremento en las concentraciones de colesterol HDL (Masana L et al, 1991).

Respecto a los ácidos grasos monoinsaturados como intervención dietética única, se dispone de estudios de cohorte, cuyos resultados han sido discrepantes. Así, en el Nurses Health Study (Hu FB et al, 1997) y en el Alpha Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Preventive Study (Pietinen P et al, 1997), se observó una cierta eficacia protectora del consumo de ácidos grasos monoinsaturados sobre las complicaciones cardiovasculares. También en el estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) se comprobó la mejoría del riesgo cardiovascular en una dieta rica en aceite de oliva (Estruch R et al, 2006; Fitó M et al, 2007; Salas-Salvadó J et al, 2008; Sánchez-Taínta A et al, 2008; Perona JS et al, 2010; Solá R et al, 2011). Por otro lado, en otros estudios como el Zutphen Study (Kromhout et al, 1984) y el de los Siete Países (Keys et al, 1986), no se halló ninguna asociación significativa, probablemente por falta de ajuste con otras variables confusoras (otros componentes de la dieta, actividad física, etc.). Un factor importante de confusión que explicaría esta disonancia, es que algunas carnes, como la de cerdo, contienen tantos ácidos grasos monoinsaturados como ácidos grasos saturados, por lo que el consumo de ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos saturados suele estar relacionado en países que no utilizan habitualmente aceites o grasas ricas en ácidos grasos monoinsaturados, como el aceite de oliva.

Sin embargo, existen suficientes evidencias de que las dietas con un relativamente alto contenido en grasa total a base de ácidos grasos monoinsaturados, son tanto o más beneficiosas para la salud cardiovascular que

la tradicional dieta “prudente”, alta en carbohidratos y baja en grasa total y saturada. Hasta el punto de que la American Heart Association emitió un documento de recomendaciones sobre los ácidos grasos monoinsaturados (Kris-Etherton PM et al, 1999). En el mismo sentido, y en base a numerosas evidencias en estudios clínicos de que las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados en comparación con dietas altas en carbohidratos tienen efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico y el control metabólico de la diabetes (Garg A et al, 1998; Ros E, 2003), la American Diabetes Association considera actualmente que la dieta idónea para la prevención y el tratamiento de la diabetes debe contener un 60-70% de la energía repartida entre carbohidratos y ácidos grasos monoinsaturados.

Finalmente, hay evidencias en estudios experimentales y clínicos de que las dietas altas en ácidos grasos monoinsaturados a base de aceite de oliva tienen efectos saludables sobre la presión arterial, la hemostasia, la activación endotelial, la inflamación y la termogénesis (Larsen LF et al, 1999; Tsimikas S et al, 1999; Ferrara LA et al, 2000; Fuentes F et al, 2001; Rodríguez VM et al, 2002).

1.10.4.5 Ácidos grasos poliinsaturados

El efecto cardioprotector de los ácidos grasos poliinsaturados se consigue por medio de la reducción del colesterol total, del colesterol LDL y de los triglicéridos (Mensink RP et al, 1992). Los ácidos grasos poliinsaturados en forma isomérica *cis*, facilitan la captación de las partículas LDL por los receptores hepáticos (Masana L et al, 1991). Sin embargo, la posibilidad de las partículas LDL de oxidarse depende del grado de insaturación del tipo de ácido graso ingerido, por lo que los ácidos grasos poliinsaturados se asocian con lipoproteínas LDL más oxidadas que cuando predomina el aceite de oliva en la dieta. Para evitar este aumento de la susceptibilidad oxidativa, puede optarse por potenciar el consumo de antioxidantes. Por otro lado, la concentración del colesterol HDL, puede verse reducida por la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados, que actúan reduciendo la síntesis de Apo AI y Apo AII, aunque este efecto requiere ingestas importantes de estos ácidos grasos (Mataix J et al, 2009).

Los ácidos grasos poliinsaturados se clasifican en dos series, la serie ω -3, cuyo precursor es el ácido linolénico y la serie ω -6, cuyo precursor es el ácido linoléico. Los ácidos alfa-linolénico y linoléico son ácidos grasos esenciales, que no pueden ser sintetizados por el organismo y que por tanto deben ser necesariamente aportados en la dieta.

La fuente principal de la **serie ω -6** son los frutos secos y los aceites de semillas. Las nueces y piñones tienen cantidades apreciables de ácido linoléico, un ácido graso al que se le atribuye un notable efecto antiaterogénico (Kaumundi J et al, 2001; Mataix J et al, 2009). Los ácidos grasos ω -6 hacen disminuir los niveles de colesterol total, colesterol LDL y HDL, posiblemente mediante la inhibición de la enzima HMGCoA reductasa, que tiene un papel clave en la síntesis de colesterol (Mataix J et al, 2009). En este sentido, existen evidencias

epidemiológicas en estudios prospectivos de seguimiento de cohortes, de que el consumo frecuente de nueces reduce el riesgo de enfermedad coronaria (Fraser GE et al, 1992; Kushi L et al, 1996; Hu RB et al, 1998). En el Adventist Health Study (Fraser GE et al, 1992), los individuos que ingerían frutos secos cinco o más veces por semana tuvieron una reducción del 50% del riesgo de enfermedad coronaria en comparación con los que nunca los consumían. Un resultado similar en relación con muertes coronarias se observó en el Iowa Women's Health Study, si bien el ajuste de los datos por la ingestión de vitamina E debilitó la relación (Kushi L et al, 1996). En Nurses Health Study (Fraser GE et al, 1992), las mujeres que consumían frutos secos cinco o más veces por semana redujeron su riesgo coronario en un 35% (y en el caso de las no fumadoras, en un 50%) en comparación con las que raramente los consumían. En los dos primeros estudios los frutos secos consumidos eran mayoritariamente las nueces, mientras que en el tercero se desglosaron en cacahuets y otros, sin observarse diferencias en el efecto protector de ambas categorías de consumo. Estudios clínicos de intervención dietética a corto y medio plazo en voluntarios sanos demuestran que el consumo diario de una cantidad razonable de frutos secos tiene un efecto reductor de la colesterolemia (Kris-Etherton PM et al, 1999; Kris-Etherton PM et al, 2001). En un estudio controlado con nueces en pacientes hipercolesterolémicos de ambos sexos (Zambón D et al, 2000), se observó una reducción significativa del colesterol total y LDL con la dieta de nueces (alrededor de 50 g al día) en comparación con una dieta control, isoenergética y con la misma proporción de grasa total y de ácidos grasos saturados (Zambón D et al, 2000). También en el estudio PREDIMED, en el que los participantes siguieron a largo plazo una dieta tipo mediterránea suplementada diariamente con una dosis de nueces y almendras, se observó un descenso en diferentes factores asociados al riesgo cardiovascular (Estruch R et al, 2006; Fitó M et al, 2007; Salas-Salvadó J et al, 2008; Sánchez-Taínta A et al, 2008; Perona JS et al, 2010; Solá R et al, 2011).

Los ácidos grasos de la **serie ω -3** se encuentran en abundancia en el pescado, en los aceites de mamíferos marinos y en menor medida en algunos aceites vegetales (Mataix J et al, 2009). Actúan reduciendo la producción hepática de partículas LDL y VLDL y por tanto, la concentración de triglicéridos en sangre. El mecanismo por el cual descienden las partículas VLDL podría deberse a la inhibición de la síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos (Mataix J et al, 2009). Además, los ácidos grasos ω -3 actúan reduciendo la agregabilidad plaquetaria, por medio del metabolismo del ácido araquidónico, reducen la reacción inflamatoria crónica propia del proceso aterosclerótico y se comportan como antiarrítmicos (Kinsella JE et al, 1990; Masana L et al, 1991; Agren JJ et al, 1996; De Deckere EAM et al, 1998; Marchioli R et al, 2002; Calo L et al, 2005; Leaf A et al, 2005; Raitt MH et al, 2005; Brouwer IA et al, 2006; Yokoyama M et al, 2007; Tavazzi L et al, 2008; Mataix J et al, 2009; Kowey PR et al, 2010; Rauch B et al, 2010; Nodari S et al, 2011). Por todo ello, en diversos meta-análisis y revisiones se ha observado que la ingesta de ácidos grasos ω -3 reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular (He K et al, 2004; Leon H et al, 2008; Marik P et al, 2009; Mente A et al, 2009). Sin embargo, a causa de la contaminación ambiental, los efectos

beneficiosos de los ácidos grasos ω -3 procedentes del pescado, pueden verse reducidos por la exposición a sustancias contaminantes peligrosas, tales como metales pesados (mercurio, cadmio, arsénico), presentes en los pescados, sobretodo zoófagos (Foran JA et al, 1989; Ahmed FE et al, 1993; Clarkson T, 1995; Virtanen JK et al, 2012). En este sentido, en una investigación finlandesa, se concluyó que la contaminación del pescado por mercurio a niveles altos, podía contrarrestar los efectos beneficiosos de los aceites de pescado sobre el sistema cardiovascular (Salonen JT et al, 1995). Es por esto, que una alternativa al pescado como fuente de ω -3, pueden ser ciertos aceites vegetales con contenido en ácido graso linolénico, tales como el aceite de lino, de soja, de nuez, de germen de trigo, de onagra y una variante de aceite de colza genéticamente modificado, que no presenta en su composición ácido erúcico (tóxico miocárdico presente en pequeñas cantidades en el aceite de colza ordinario).

1.10.4.6 Ácidos grasos trans

En general los ácidos grasos que se consumen son aportados en su forma isomérica cis. Tan sólo se encuentran presentes en forma trans en las margarinas y *shortenings*, alimentos elaborados con grasas hidrogenadas y en un 2-5% de la grasa que contiene la carne de rumiantes, la leche y sus derivados. El consumo de formas isoméricas trans se ha relacionado con cambios en el perfil lipídico análogos a los producidos por los ácidos grasos saturados, y por tanto predisponentes para la enfermedad cardiovascular. Incluso, si se consumen en pequeñas cantidades, conducen a un incremento en plasma de la Lipoproteína (a) (Michels K et al, 1995; Mataix J et al, 2009).

1.10.4.7 Colesterol

El colesterol se halla en las membranas celulares animales. Las fuentes alimentarias de colesterol las encontramos en alimentos ricos en grasa de origen animal, y por lo general, en ellos el colesterol se encuentra acompañado de grasa saturada. Los alimentos más ricos en colesterol son las vísceras, el marisco, la carne, el queso graso, la mantequilla y la yema de huevo (Mataix J et al, 2009).

Comúnmente, el incremento en el consumo de colesterol, conduce a un aumento en los niveles de colesterol total y colesterol LDL, aunque la influencia del colesterol de la dieta sobre el perfil lipídico, es menor a la ejercida por la grasa saturada. Ambos parecen solaparse en sus efectos, puesto que colesterol y grasa saturada suelen coincidir en sus fuentes alimentarias. Se estima que por cada 100mg de colesterol ingerido, aumenta el sanguíneo en 2,2 mg/dl. Sin embargo, esta influencia sólo se produce ante ingestas entre 0-500 mg/día, ya que una vez superados los 500 mg/día ya no se producen cambios significativos en los niveles de colesterol, al inhibirse la absorción intestinal. Además, como mecanismo de auto-regulación, el colesterol ingerido actúa como inhibidor de su síntesis hepática y favorece su excreción por vía biliar. No obstante, si el consumo excesivo de colesterol coincide con alguna alteración genética del metabolismo del colesterol,

estos mecanismos de control se pueden ver sobrepasados, dando lugar a un aumento en los niveles de colesterol hepático, lo cual conduce a la inhibición de la síntesis de receptores LDL y consecuentemente a un incremento en la concentración de colesterol LDL (Hopkins PN et al, 1992; Mataix J et al, 2009).

1.10.4.8 Proteínas

Las proteínas de origen vegetal se encuentran acompañadas en la composición del alimento por fibras, isoflavonas o ácido fólico, al tiempo que no hay presencia de grasas saturadas, ni de colesterol, al contrario de las proteínas de origen animal. De ahí que el consumo de proteínas de origen vegetal, como ocurre en las dietas vegetarianas, pueda estar asociado a un menor riesgo cardiovascular.

1.10.4.9 Hidratos de carbono

En una dieta hipercalórica a costa de hidratos de carbono, se produce un exceso de partículas VLDL grandes y poco numerosas, lo que no supone un riesgo aterogénico. Por otra parte, el efecto de los hidratos de carbono en el perfil lipídico parece depender del tipo de hidrato de carbono consumido en función de su índice glucémico. Ante el consumo de una mayor proporción de azúcares simples, respecto de hidratos de carbono complejos, se observa un aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y VLDL, así como la reducción del colesterol HDL. Por el contrario, el incremento en la proporción de calorías diarias aportadas en forma de hidratos de carbono complejos en sustitución de grasas saturadas, produce una disminución del colesterol LDL (Mataix J et al, 2009).

1.10.4.10 Fibra dietética

El consumo de fibra soluble favorece la disminución de colesterol total y colesterol LDL, así como el incremento en el colesterol HDL (Estruch R et al, 2009). Este efecto en el perfil lipídico se puede explicar merced a diferentes mecanismos de acción: la fibra soluble actúa secuestrando las sales biliares y el colesterol a nivel intestinal, además modifica la velocidad del tránsito intestinal, y los esteroides presentes en algunos alimentos ricos en fibra ejercen un efecto competitivo en la absorción intestinal frente al colesterol. Para que aparezca esta influencia hipocolesterolemizante, debe consumirse al menos cantidades del orden de 25-30g al día de fibra soluble. Los efectos en el perfil lipídico de la fibra soluble no se observan en la fibra insoluble, aunque su consumo también se asocia a una disminución en el riesgo cardiovascular, quizá debido a que los alimentos ricos en fibra insoluble suelen ser ricos en sustancias antioxidantes, folatos y fitosteroides (Mataix J et al, 2009).

1.10.4.11 Antioxidantes

Un aporte elevado de fruta y verdura frescas en la dieta asegura un ingreso suficiente de sustancias antioxidantes como la vitamina E, el ácido ascórbico, los carotenoides y los compuestos fenólicos (Howard BV et al, 1997; Greenberg ER et al, 1996).

El efecto antioxidante que estas sustancias ejercen sobre las partículas LDL, evita la progresión del proceso arteriosclerótico (Esterbauer H et al, 1991; Mataix J et al, 2009).

1.10.4.12 Ácido fólico

La cantidad de ácido fólico ingerida se encuentra en relación inversa a las concentraciones de homocisteína en plasma, cuyos niveles elevados se asocian a un mayor riesgo de enfermedad coronaria. El ácido fólico, junto con la vitamina B12 y B6, es necesario para la conversión de homocisteína en metionina. El ácido fólico presenta además actividad antioxidante y vasodilatadora. A diferencia de la vitamina B12, que está presente fundamentalmente en alimentos de origen animal, los folatos se encuentran principalmente en las verduras y hortalizas, aunque también en legumbres, frutos secos, frutas y en el hígado (Mataix J et al, 2009).

1.10.4.13 Esteroles vegetales

El sitosterol, campesterol, estigmasterol, sitostanol y el escualeno tienen efecto hipolipemiente por disminución competitiva de la absorción intestinal del colesterol. Los encontramos en diversos vegetales y derivados, especialmente en aceites vegetales, frutos secos y cereales integrales. El efecto hipolipemiente se consigue con dosis de aproximadamente 2g/día, lográndose reducciones del orden del 10-15% del colesterol LDL. Esta cantidad se sitúa muy por encima de la cantidad habitualmente aportada por la dieta, de 200-400 mg/día, por lo que existen en el mercado productos enriquecidos con esteroides vegetales (Escurriol V et al, 2009; Mataix J et al, 2009).

Por contra, el cafetol, presente en el café obtenido en preparación por ebullición, no filtrado, actúa incrementando las concentraciones de colesterol total y colesterol LDL.

1.10.4.14 Componentes sulfurados de las plantas

Encontramos estos componentes sulfurados en liliáceas como el ajo, la cebolla y los puerros. Presentan una acción hipolipemiente con reducción del colesterol total por inhibición de la síntesis endógena. Además, en el caso del ajo, se han encontrado efectos antiagregantes, con disminución del tiempo de la coagulación, así como un efecto hipotensor.

1.11 Factores genéticos en el metabolismo lipídico y la obesidad

1.11.1 PROYECTO GENOMA HUMANO Y EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA. NUTRIGENÓMICA Y NUTRIGENÉTICA

En los comienzos del año 1990, se empezó a extender la idea de que se podría descifrar por completo el genoma humano y con él todas las instrucciones genéticas de la especie humana, tanto en la salud como en la enfermedad. En octubre de 1990 se inició el Proyecto del Genoma Humano (PGH) por el “National Institute of Health” y por el Departamento de Energía de Estados Unidos, más tarde se sumaron los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de Estados Unidos. Posteriormente el PGH se hizo internacional. Aunque se programó para completarlo en el año 2005, los progresos en las tecnologías empleadas y las demandas de los científicos adelantaron la fecha posible al año 2003. Pero el avance fue espectacular, mayor de lo previsto, ya que en el mes de febrero del año 2001 se comunicó haber completado prácticamente la secuencia del genoma humano con la colaboración de varios centros internacionales de investigación. En abril de 2003 se dio por finalizada oficialmente la secuenciación del genoma. Se descifró la secuencia de más del 90% de los 3.200 millones de nucleótidos del genoma humano y se elaboró el mapa de los aproximadamente 40.000 genes que lo forman. Se calcula que de estos 40.000 genes, cerca de 1.400 están en el origen de enfermedades monogénicas (Jiménez-Sánchez G et al, 2001). Además, se observó que sólo el 0,1% de la secuencia genética presenta variabilidad interindividual, siendo compartida el resto de la información genética. El número de posibles combinaciones de SNPs (single nucleotids polymorphisms) es de unos 3 millones, y es en esta variación donde radica la individualidad de cada persona: sus características físicas, predisposición a padecer enfermedades, respuesta a fármacos y a diferentes factores del estilo de vida. En la actualidad nos encontramos en plena era postgenoma, en la que se han de desarrollar las aplicaciones biomédicas de los conocimientos moleculares.

En este contexto, las aportaciones del Proyecto Genoma Humano han sido fundamentales para el desarrollo de una nueva disciplina que integra la genética y la biología molecular en la investigación epidemiológica tradicional. Esta nueva disciplina, denominada Epidemiología Genética y Molecular tiene entre sus objetivos el estudio conjunto de los llamados “factores de riesgo genéticos” y de los “factores de riesgo ambientales”, así como la interacción entre ellos, en la etiología, distribución y prevención de la enfermedad. Se propuso que la denominación más adecuada para esta nueva disciplina sería la de “**Epidemiología del Genoma Humano**”, ya que evitaría las restricciones iniciales tanto de la Epidemiología Genética (con objetivo básico en los estudios familiares para la identificación de genes), como de la Epidemiología Molecular (más centrada en el uso de marcadores genéticos como factores de riesgo en estudios epidemiológicos poblacionales).

En la búsqueda de genes implicados en la aparición de las enfermedades se encuentran diferentes diseños de investigación: estudios de amplio escaneo genómico (genom-wide scan), que mediante la genética cuantitativa buscan regiones cromosómicas con asociación significativamente estadística con la enfermedad, y genes dentro de dichas regiones que son secuenciados para describir las alteraciones genéticas comunes entre individuos enfermos y ausentes en sanos (Comuzzie AG et al, 2001; Rogers J et al, 1999), estudios de asociación, que mediante el análisis estadístico tratan de determinar si existe asociación entre un alelo de un gen candidato y la enfermedad (Clement K et al, 2002; Rankinen T et al, 2002) y finalmente, estudios del perfil de expresión génica entre individuos sanos y enfermos, mediante biopsia y análisis del ARN en los tejidos (Walder K et al, 2003).

El estudio epidemiológico de la asociación genética con ciertas enfermedades como la obesidad, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, la diabetes mellitus o el cáncer, es un proceso difícil, ya que en estas enfermedades genéticamente complejas se encuentran situaciones que dificultan la investigación, tales como la heterogeneidad genética o de locus (influencia en el desarrollo de la enfermedad ejercida por diferentes genes localizados en diferentes lugares del ADN), la heterogeneidad alélica (en el mismo gen, variaciones diferentes dan lugar a alteraciones similares), la penetrancia incompleta (la manifestación de las variaciones genéticas se ve modificada por otros genes o por factores ambientales), la fenocopia (aparición esporádica de la enfermedad facilitada por el ambiente, aunque los factores de riesgo sean mínimos), y la herencia poligénica (se requiere de la mutación de varios genes para que se manifieste la enfermedad) (Vance JM et al, 2007).

Una de las líneas de investigación dentro de la Epidemiología Genética es la **Genómica Nutricional**, ciencia que estudia la interacción entre el genoma y los nutrientes a nivel molecular, celular y sistémico. Su desarrollo permitirá investigar aplicaciones clínicas para el tratamiento de enfermedades, como la diabetes o la dislipemia, así como estrategias nutricionales preventivas. La identificación de las variaciones genéticas en su interacción con los factores nutricionales permitirá en un futuro la implantación de medidas dietoterapéuticas individualizadas y preventivas (Guttmacher AE et al, 2002). Formando parte de la Genómica Nutricional, se encuentran la **Nutrigenética** y la **Nutrigenómica** (Ordovás JM et al, 2004; Corella D et al, 2005).

El genotipo es el conjunto de la información genética contenida en el genoma de un individuo y transmitida a su descendencia. Comprende no sólo los genes que codifican proteínas, sino toda la información contenida en el DNA genómico. De la interacción entre la información e instrucciones contenidas en el genotipo de cada individuo y el medio ambiente en el que se desarrolla resulta el fenotipo, la forma, tamaño y diferentes variantes de la estructura del organismo que resulta de la integración entre genotipo y ambiente. De modo que, la definición estadística de interacción gen*ambiente es "el diferente efecto de la exposición al

medioambiente en el riesgo de padecer enfermedad en personas con diferentes genotipos” o “el diferente efecto de un genotipo en el riesgo de padecer enfermedad en personas con diferentes exposiciones medioambientales” (Ottman R et al, 1996).

Ni la genética por separado, ni el estudio de los factores ambientales aplicados a la nutrición por si mismos, pueden explicar las causas y el desarrollo de las enfermedades crónicas (Sing CF et al, 2003). Es por ello que un creciente número de científicos abogan por el desarrollo de un acercamiento integrativo en el estudio de la salud y la enfermedad. Nacen así la Nutrigenómica y la Nutrigenética, como ramas de la Epidemiología Genética que integran la genética y la nutrición.

La **Nutrigenómica** busca proveer una comprensión genética y molecular de cómo los nutrientes influyen en el equilibrio entre salud y enfermedad, alterando la expresión y/o la estructura de la expresión genética. Centra su estudio en los mecanismos moleculares que subyacen en las diferentes respuestas genéticas de cada individuo a factores dietéticos. Esta nueva ciencia integradora puede resumirse en los siguientes puntos (Kaput J et al, 2004):

- Los componentes de la dieta actúan sobre el genoma humano, ya sea de forma directa o indirecta, alterando la expresión o la estructura de los genes.
- Bajo ciertas circunstancias y en algunos individuos, la dieta puede ser un serio factor de riesgo para padecer enfermedad.
- Algunos genes regulados por la dieta se encuentran implicados en la aparición, incidencia, progresión y severidad de las enfermedades crónicas.
- El grado en que la dieta influye en el equilibrio salud-enfermedad depende de la información genética de cada individuo.
- La intervención dietética basada en el conocimiento de los requerimientos nutricionales, estado nutricional y genotipo puede ser empleada para prevenir, mitigar o curar enfermedades crónicas.

La Nutrigenómica incluye entre sus especialidades la Metabolómica y Biología de Sistemas, la Proteómica, la Genómica Comparada, y la Transcriptómica.

Por su parte, la **Nutrigenética** estudia la distinta respuesta fenotípica a la dieta en función del genotipo. Investiga y describe variantes genéticas asociadas a una respuesta fenotípica diferente frente a una misma dieta, con el fin de establecer intervenciones dietéticas específicas y personalizadas, en función de las variantes genéticas propias de cada individuo.

1.11.2. PRINCIPALES POLIMORFISMOS EN GENES CANDIDATOS IMPLICADOS EN EL METABOLISMO LIPÍDICO Y LA OBESIDAD

La obesidad y la dislipemia tienen en su origen un componente hereditario importante. La identificación de los genes responsables de su aparición se ha visto acelerada en los últimos años gracias a los avances de la biotecnología, detectándose cambios en la secuencia del ADN que podrían tener influencia en trastornos del metabolismo lipídico y la obesidad. Estos cambios, que llamamos mutaciones o polimorfismos, pueden ser muy sutiles: unas veces se trata de la sustitución de un simple nucleótido (un simple aminoácido en la proteína codificada) entre miles (SNP o *single nucleotide polymorphism*); en otras se produce la inserción o delección de un segmento, o la repetición de unas secuencias en tándem (VNTR, número variable de *tandem repeats*). Puede ocurrir en el exón o segmento codificante, en el intrón o en la zona del promotor del gen.

Mutaciones y polimorfismos son en realidad palabras sinónimas. Ambos se caracterizan por la coexistencia de dos variedades o alelos del mismo gen, el alelo natural o salvaje (*wild tipe*) y el alelo mutante. Pero suele reservarse el término de mutaciones para los cambios que alteran gravemente la función de la proteína o enzima codificada; basta un gen para provocar una enfermedad (enfermedad monogénica o mendeliana). Son raras y siguen las leyes de la herencia mendeliana, dominante o recesiva. En cambio, se denominan polimorfismos si las variaciones son comunes (por definición ocurren en más del 1% de la población) y la afectación funcional es modesta o mínima, pero supone una minusvalía (un factor de riesgo genético) cuando el organismo debe enfrentarse con un mayor esfuerzo metabólico o a un problema ambiental, como puede ser una dieta rica en colesterol, el estrés o el tabaco (factor de riesgo ambiental). Muchos polimorfismos, sin embargo, no tienen consecuencia funcional alguna. Por otra parte, la suma de varios polimorfismos desfavorables puede facilitar la aparición de una enfermedad (en este caso poligénica), cuya manifestación requiere a menudo la presencia de un marco ambiental propicio (enfermedad multifactorial).

Numerosos estudios apuntan hacia la relación entre factores genéticos con el sobrepeso, la obesidad y la regulación del perfil lipídico. Además parece existir una estrecha relación entre la obesidad y los polimorfismos genéticos que influyen en el metabolismo lipídico, habiéndose encontrado variantes genéticas que podrían influir en la dislipemia propia de la obesidad abdominal, determinando el umbral de grasa a partir del cual aparecen perfiles lipídicos aterogénicos (Palou A et al, 2004).

En el presente trabajo de investigación se estudiará la influencia de diez polimorfismos en el metabolismo lipídico y la obesidad, y la posible interacción de los mismos con el factor ambiental de la dieta vegetariana higienista baja en grasa. Seguidamente se presenta una breve descripción de los genes candidatos y de sus polimorfismos más relevantes.

Las siguientes figuras de la localización genómica de los polimorfismos se obtuvieron de *Ensembl Genome Browser*.

1.11.2.1 Polimorfismo -514C/T (rs1800588) en el gen de la Lipasa Hepática (LIPC o LH)

La lipasa hepática es una enzima que se sintetiza y secreta en el hígado y que se encuentra extracelularmente en el hígado y en los órganos esteroideos. Se trata de una enzima lipolítica que hidroliza los triglicéridos y fosfolípidos de las lipoproteínas plasmáticas, jugando un papel central en el metabolismo del colesterol HDL.

Un aumento en la actividad de la lipasa hepática supone un descenso de la concentración de colesterol HDL en sangre, mientras que una menor actividad de la lipasa hepática se relaciona con niveles mayores de colesterol HDL (Breckenridge W et al, 1982).

El gen de la lipasa hepática (LIPC) se encuentra en el cromosoma 15q21 y se compone de nueve exones (figura 1.11).



Figura 1.11. Esquema de la localización del gen de la Lipasa Hepática

En la región promotora del gen de la lipasa hepática, localizado en 15q21-q23, existen diferentes variantes genéticas en desequilibrio de ligamiento que se asocian a cambios de actividad de la enzima. El polimorfismo -514C/T en la región promotora de la lipasa hepática ha sido el más investigado, observándose que los portadores del alelo T presentaban una menor actividad en plasma de la lipasa hepática, con el consiguiente aumento del colesterol HDL. En este sentido, en el Estudio Framingham se observó que los portadores del alelo T presentaban niveles superiores de colesterol HDL, en forma de lipoproteínas de mayor tamaño, con efecto más cardioprotector (Couture P et al, 2000). Por otro lado, se ha asociado un mayor riesgo cardiovascular a la menor actividad de la lipasa hepática, a pesar de suponer concentraciones mayores de colesterol HDL (Dugi KA et al, 2001). Esta disonancia, podría deberse a la interacción de este polimorfismo con algún factor ambiental, posiblemente la grasa de la dieta, de acuerdo con los resultados obtenidos en el Estudio Framingham y presentados en el "72nd Congress of the European Atherosclerosis Society" (Glasgow).

Con referencia a la interacción con la grasa de la dieta del polimorfismo -514C/T, los individuos TT responden a una dieta con < 30% de kcal en forma de

grasa, con un aumento del colesterol HDL, mientras que si el aporte de grasa aumenta a $\geq 30\%$, sus niveles de colesterol HDL descienden. Se ha observado que la respuesta del polimorfismo -514C/T a los niveles de grasa en la dieta, depende del tipo de grasa consumida, de forma que este efecto sólo se ha encontrado en respuesta a la grasa animal y no a la grasa vegetal. Esta respuesta a la proporción de grasa en la dieta no se observa en individuos con alelos CC o CT (Ordovás JM et al, 2002).

1.11.2.2 Polimorfismo Taq1B en el gen de la Proteína de Transferencia de Ésteres de Colesterol (CETP)

La CETP es una glicoproteína que realiza el intercambio de ésteres de colesterol y triglicéridos entre las lipoproteínas, facilitando la recuperación de colesterol (Yamashita S et al, 2001).

El metabolismo de las partículas HDL posee dos enzimas esenciales para su transporte: la LCAT (lecitina-colesterol acil transferasa), que facilita la captación del colesterol de la pared vascular y da comienzo a la vía del transporte inverso, y la CETP (*cholesterol ester transfer protein*) que promueve el transporte del colesterol desde las lipoproteínas HDL y LDL (ricas en colesterol) hacia las VLDL e IDL (ricas en triglicéridos), e inicia una vía catabólica alternativa para su eliminación por el hígado, menos eficiente que la del transporte inverso (Lusis AJ et al, 1998; Rojas A et al, 2001).

El gen de la CETP se encuentra en el cromosoma 16 (figura 1.12).

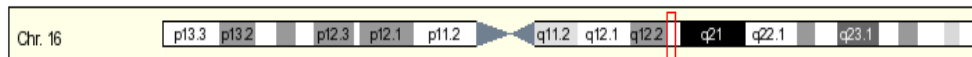


Figura 1.12. Esquema de la localización del gen de la CETP

Se conoce un polimorfismo Taq1B en el gen de la CETP (CETP/TaqI), que disminuye los niveles plasmáticos y la actividad de la enzima. Ello conduce al descenso de los niveles de colesterol LDL y al ascenso de los de HDL. Sin embargo, a pesar de aumentar los niveles de colesterol HDL y disminuir los de LDL, tiene un efecto proaterogénico (Kuienhoven et al, 1998; Ordovás JM et al, 2000). Esto podría ser debido a que, al disminuir la actividad de la CETP, desciende la transferencia de ésteres de colesterol procedentes de las partículas HDL₂ hacia los quilomicrones y las VLD, con lo que no se reciclan en HDL₃, siendo menos eficaz el transporte reverso del colesterol. Por otro lado, existen investigaciones contradictorias, en las que a mayor actividad de la CETP, mayor riesgo aterogénico, ya que la enzima enriquece en colesterol a las partículas que transportan triglicéridos (VLDL y IDL), lo cual aumenta su potencial aterogénico, al tiempo que empobrece en colesterol las partículas LDL, y las convierte en

partículas más pequeñas y densas (LDL patrón B), especialmente aterogénicas (Gerdes C et al, 1997; Lusis AJ et al, 1998; Betteridge J et al, 2000).

El polimorfismo Taq1B se encuentra en el intrón 1 del gen de la CETP, y se cree que actúa como indicador de otra variante funcional, con la que se encontraría en desequilibrio de ligamiento. Sin embargo, aún no se ha descrito una variante funcional que explique por completo el efecto del polimorfismo Taq1B (Tai ES et al, 2003), incluso en un metanálisis se ha reafirmado su papel (Boekholdt SM et al, 2005).

En relación con este polimorfismo, tal y como ha demostrado el estudio REGRESS (*Regression Growth Evaluation Statin Study*), los portadores del genotipo B1B1 (frecuencia del 35%) tienen una actividad elevada de la enzima, cifras altas de triglicéridos y bajas de HDL, y presentan una mayor progresión de la aterosclerosis coronaria que los portadores de B1B2 y B2B2. La presencia de este alelo permite además predecir una mejor respuesta de las lesiones angiográficas al tratamiento con estatinas (Kuienhoven JA et al, 1998).

Este polimorfismo presenta una interacción muy notable con el alcohol. Como ha señalado el estudio ECTIM (*Etude Control-Temoigne l'Infarctus de Myocarde*), la relación entre el polimorfismo CETP y las HDL sólo se manifiesta en los individuos que beben. En cambio, no se observa en abstemios. Esto indica que el efecto beneficioso de la ingesta moderada de alcohol sobre las HDL podría estar relacionado con su efecto depresor sobre la CETP (Fumeron F et al, 1995).

1.11.2.3 Polimorfismo rs7903146 C>T en el gen TCF7L2 (Transcription Factor 7-like 2)

El TCF4 (Human T-cell transcription factor 4) es un factor de transcripción que contiene la caja HMG (High Mobility Group) y que parece estar implicado en el riesgo de padecer diabetes tipo 2.

El mecanismo mediante el cual está implicado en la diabetes tipo 2 se considera que puede estar relacionado con la ruta de señalización mediada por Wnt (Wingless-type signaling pathway), clave en la regulación del crecimiento celular. El TCF4 se une a una β -catenina y este complejo induce la expresión de genes diana implicados en el desarrollo pancreático (Hecht A et al, 2000; Papadopoulou S et al, 2005; Mulholland DJ et al, 2005; Grant SF et al, 2006) y en la homeostasis de la glucosa, tales como genes que expresan incretinas en células β pancreáticas (Yi F et al, 2005; Lyssenko V et al, 2007). In vitro se ha observado como el TCF-4 regula la transcripción del GLP-1 (Glucagon-like peptide 1), que tiene la capacidad de estimular la síntesis y secreción de insulina (Yi F et al, 2005). Además, dicho complejo también está involucrado en la expresión de genes implicados en el proceso de la inflamación (Araki Y et al, 2003).

El gen que codifica el TCF4 es el Transcription Factor 7 like-2 (TCF7L2). Se trata de un gen con gran relevancia en el riesgo de padecer diabetes tipo 2. Se encuentra localizado en el cromosoma 10 (figura 1.13).

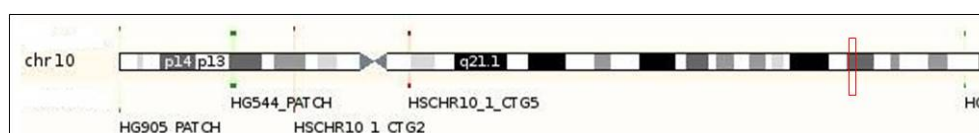


Figura 1.13. Esquema de la localización del gen TCF7L2

Se han encontrado diferentes polimorfismos afectando al gen TCF7L2 que se asocian significativamente con el riesgo de padecer diabetes tipo 2 (Grant SF et al, 2006; Zhang C et al, 2006). De entre todos los polimorfismos estudiados del gen TCF7L2, el polimorfismo rs7903146 C>T, localizado en el intrón 3, es el que más consistentemente se ha asociado con el riesgo de sufrir de diabetes tipo 2 (Cauchi S et al, 2007; Florez JC et al, 2008).

- Se ha observado una clara asociación entre el polimorfismo rs7903146 C>T y los niveles de glucosa en sangre. En numerosos estudios se ha mostrado un efecto aditivo del alelo T, ya que a medida que aumenta la presencia del alelo T, los niveles de glucosa en sangre son mayores (Melzer D et al, 2006; Vaxillaire M et al, 2008; Bo S et al, 2009; Stolerman ES et al, 2009; Carrasco P et al, 2011).
- En el mismo sentido, los portadores del alelo T presentan un mayor riesgo de padecer de diabetes tipo 2, con respecto a los individuos CC (Carrasco P et al, 2011). Esta asociación se mantiene con independencia a otros factores de riesgo como el índice de masa corporal, la edad, el sexo, la historia familiar de diabetes tipo 2 (Cauchi S et al, 2007; Lyssenko V et al, 2008), el consumo de fármacos y los cambios en el estilo de vida (Florez JC et al, 2006; Wang J et al, 2007; Bo S et al 2009).
- Se ha observado que el alelo T se asocia con una menor capacidad de secreción de insulina por parte de las células β -pancreáticas y no tanto con la resistencia a la insulina (Florez JC et al, 2006; Saxena R et al, 2006; Lyssenko V et al, 2007; Loos RJF et al, 2007; Stolerman ES et al, 2009).

Varias investigaciones han estudiado la relación entre TCF7L2 y los mecanismos del proceso de la inflamación.

- Se ha observado que adipocitocinas como IL-6 y TNF- α activan la ruta de Wnt de modo que aumenta la actividad transcripcional de TCF7L2 dando lugar a la reducción de la adipogénesis, proceso relacionado con el desarrollo de diabetes tipo 2, y con una progresión hacia un fenotipo más proinflamatorio de las células del tejido adiposo (Gustafson B et al, 2006; Cawthorn WP et al, 2007).

- El gen TCF7L2 también está involucrado en la expresión de genes implicados en el proceso de la inflamación como el de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (Araki Y et al, 2003).
- Por otro lado, el estado de hiperglucemia aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales tales como ICAM y VCAM (Marfella R et al, 2000). Se ha observado cómo en el polimorfismo rs7903146 C>T, el alelo T se asocia con mayores concentraciones de VCAM (Carrasco P et al, 2011).

Otras líneas de investigación tratan de describir la influencia del polimorfismo rs7903146 C>T en el perfil lipídico. Existen estudios que relacionan el alelo T con niveles más altos de triglicéridos en sangre (Huertas-Vázquez et al, 2008). Sin embargo, otros estudios han encontrado asociación del alelo T con niveles menores de triglicéridos y mayores de colesterol HDL en sangre (Melzer et al, 2006; Bo S et al, 2009).

La presencia de la variación rs7903146 C>T en el gen TCF7L2 ha sido estudiada en diferentes poblaciones: mediterránea, caucásica, asiática y africana. Diversos metanálisis han mostrado gran consistencia en los resultados obtenidos (Flórez JC, 2007; Tong Y et al, 2009). La frecuencia de esta variable es similar en el sur de Europa y África (Flórez JC et al, 2006; Cauchi S et al, 2007; Carrasco P et al, 2011), menor en poblaciones del norte de Europa (Saxena R et al, 2006; Helgason A et al, 2007) y sobretodo en poblaciones del este de Asia, donde se presentan las frecuencias más bajas (Luo Y et al, 2009).

1.11.2.4 Polimorfismo -2548G/A en el gen de la Leptina

La leptina fue descubierta en 1994. Se trata de una hormona que segrega el tejido adiposo blanco y cuyos niveles se ven modulados en función del aporte dietético de triglicéridos. La leptina regula el equilibrio entre el apetito, la ingesta energética y el gasto energético, manteniendo una relativa estabilidad del peso corporal. Actúa reduciendo la ingesta y aumentando el gasto energético por medio de la unión con su receptor específico en el hipotálamo.

Conforme se ha avanzado en su estudio, se ha observado que juega diferentes funciones, no sólo a nivel central, regulando la ingesta, sino también a nivel de los tejidos periféricos, aumentando en ellos la oxidación lipídica y disminuyendo la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos. Esta acción periférica estaría implicada en la mejoría del metabolismo de la glucosa asociada a la leptina (Margetic S et al, 2002).

Aunque, de acuerdo con sus acciones fisiológicas, la leptina debería ejercer un papel protector frente al sobrepeso y la obesidad, paradójicamente se han observado niveles elevados de leptina en personas obesas. Este hecho podría explicarse mediante una cierta “resistencia a la leptina”, posiblemente

causada por la disfunción de su receptor en estos individuos obesos (Portolés O et al, 2006).

También se ha observado un efecto directo de la leptina sobre la presión sanguínea. De modo que un aumento crónico en sangre de leptina, origina un aumento de la presión sanguínea en ratas (Dunber JC et al, 1997).

El gen de la leptina está localizado en el cromosoma 7 (región q31.3) (figura 1.14).



Figura 1.14. Esquema de la localización del gen de la Leptina

Se ha descrito un mayor riesgo de obesidad asociado a las mutaciones en el gen de la leptina, tanto en animales de experimentación, como en humanos (Montague CT et al, 1997).

Se han referido siete casos en tres familias con alteración en el codón 133 o en el 105, que sufrían de obesidad mórbida ya desde las primeras semanas de vida, hiperfagia e hipogonadismo hipogonadotrópico. En estas personas, las concentraciones plasmáticas de leptina eran muy bajas y se conseguía una mejoría clínica mediante la administración subcutánea de leptina (Echwald SM et al, 1997; Montague CT et al, 1997; Farooqi IS et al, 1998; Farooqi IS et al, 1999; Farooqi IS et al, 2002).

Aunque la frecuencia de estas mutaciones es muy pequeña, existen otros polimorfismos en el gen de la leptina que podrían contribuir en formas menos severas de obesidad. Asociándose los niveles bajos de secreción de leptina con mayor índice de obesidad.

Entre los polimorfismos en el gen de la leptina, se ha estudiado en la población general la variante -2548G/A en la región promotora. Este polimorfismo influye en los niveles de leptina, de modo que la homocigosis del alelo mutado AA se relaciona con niveles plasmáticos más bajos de leptina (Mammés O et al, 2000; Hoffstedt J et al, 2002).

1.11.2.5 Polimorfismo Q223R en el gen del Receptor de la Leptina (Rlep)

El receptor de la leptina es una proteína transmembrana de unos 1.200 aminoácidos, perteneciente a la familia de las citoquinas JAK (Janus Activated Kinase). Presenta diferentes isoformas, pero tan sólo la isoforma larga es biológicamente activa. El lado extracelular del receptor (exones 1-15) contiene una región a la que pueden unirse dos moléculas de leptina.

El receptor de la leptina se encuentra distribuido en múltiples tejidos (Mantzoros CS et al, 1999), aunque se encuentra en mayores cantidades a nivel del hipotálamo, donde, al unirse a él la leptina, se regula la expresión de los neuropéptidos hipotalámicos (Woods AJ et al, 1996).

El gen del receptor de la leptina está localizado en el cromosoma 1, región p31 (figura 1.15).



Figura 1.15. Esquema de la localización del gen del receptor de la Leptina

Se ha observado cómo las mutaciones que afectan al gen de la leptina, así como al gen del receptor de la leptina son responsables de obesidad mórbida en ratones de experimentación (Zhang et al, 1994), así como en algunos raros casos de obesidad en humanos: se ha estudiado una familia con mutación en el exón 16 que asociaba niveles elevados de leptina plasmática, disfunción hipofisaria con hipopituitarismo hipotalámico, retraso del crecimiento y obesidad extrema (Clement K et al, 1998).

Aunque en humanos, la obesidad generalmente se debe a un desorden poligénico, el hecho de que personas afectas de obesidad presenten a su vez elevados niveles de leptina en sangre, hace pensar que la obesidad podría estar relacionada, entre otros factores, con una resistencia a la acción de la leptina, posiblemente a causa de un receptor disfuncional de la leptina.

En este sentido se han descubierto diferentes polimorfismos y variantes de la isoforma larga del gen del receptor de la leptina (Mammès O et al, 2001). Entre ellos, el polimorfismo Q223R en el exón 6 parece asociarse consistentemente con el riesgo de obesidad en diversos estudios poblacionales.

Se ha observado cómo los individuos portadores de la homocigosis RR presentaban mayores índices de grasa corporal y mayor grosor de sus pliegues cutáneos en relación con los individuos QR o RR. Además, los individuos RR presentaban niveles de leptina en sangre superiores. Por el contrario, los portadores del alelo Q223 presentaban valores de IMC inferiores, así como menores porcentajes de grasa corporal, y sus niveles de leptinemia eran menores. De lo que se deduce que la presencia del alelo R223 en homocigosis supone un predictor de mayor riesgo de obesidad (Yiannakouris N et al, 2001).

1.11.2.6 Polimorfismo Pro12Ala (rs1801282) en el gen del PPAR γ (Receptor Activado por el Proliferador de Peroxisomas γ)

Los Receptores Activados por el Proliferador de Peroxisomas (PPAR) son una familia de receptores nucleares, que al ser activados por sus ligandos específicos, actúan como factores de transcripción, modulando la expresión de diversos genes.

De entre la familia de PPARs, destaca el PPAR γ . Inicialmente se le atribuyeron únicamente funciones como regulador en el desarrollo de los adipocitos (Tontonoz P et al, 1994), pero en la actualidad, tras sucesivas investigaciones, se le ha llegado a implicar en la patogenia de enfermedades tales como la diabetes, la dislipemia y la obesidad, haciendo de él una potencial diana terapéutica.

Los agonistas del PPAR γ han demostrado reducir los niveles en plasma de triglicéridos, colesterol y ácidos grasos no esterificados en animales de experimentación afectados de dislipemia (Hulin B et al, 1996); efectos similares, aunque más modestos se han observado en humanos. En el mismo sentido, personas portadoras de mutaciones que reducían la actividad del PPAR γ presentaban hipertrigliceridemia y niveles más bajos de colesterol HDL (Barroso I et al, 1999; Agarwal AK et al, 2002; Hegele R et al, 2002).

El gen del PPAR γ se encuentra en el cromosoma 3, región p25.2 (figura 1.16).



Figura 1.16. Esquema de la localización del gen del PPAR γ

El PPAR γ 2, es un subtipo del PPAR γ , que se expresa exclusivamente en el tejido adiposo. Se han descrito diferentes polimorfismos que afectan al funcionamiento del PPAR γ 2, como el polimorfismo Pro12Ala, que se ha asociado con el riesgo de padecer obesidad y síndrome metabólico (Deeb SS et al, 1998; Ek J et al, 1999; Meirhaeghe A et al, 2000; Robitaille J et al, 2003; Ochoa MC et al, 2004). La variante genética Pro ha sido asociada a un mayor índice de masa corporal y a un mayor riesgo de padecer diabetes tipo II (Altshuler D et al, 2000).

1.11.2.7 Polimorfismo Gly482Ser (+1564G/A) en el gen del coactivador-1 del PPAR γ (PGC1 α)

El PPAR γ ejerce su función mediado por un coactivador enzimático, el PGC1 α . Este coactivador enzimático se encuentra implicado en la regulación de genes asociados al metabolismo energético. Fue inicialmente descrito como un

regulador de la termogénesis adaptativa en respuesta al frío, que lleva a cabo su función activando al gen de la UCP1 del receptor de la hormona tiroidea (Puigserver P et al, 1998; Esterbauer H et al, 1999; Wu Z et al, 1999; Esterbauer H et al, 2001; Esterbauer H et al, 2002). Posteriormente se descubrió que el PGC1 α interactúa además con otros receptores hormonales nucleares, incluidos los receptores de glucocorticoides, mineralcorticoides, estrógenos, *retinoic C receptor* (RXR) y PPAR α . (Oberkofler H et al, 2002).

El PGC1 α ejerce sus funciones en distintos niveles de la adipogénesis, el metabolismo oxidativo, la termogénesis y el transporte de la glucosa:

- Ejerce su función de activador sobre PPAR γ , el cual se encuentra implicado en la adipogénesis y es un receptor funcional de las tiazolidionas (Wu Z et al, 1999). También actúa como activador sobre PPAR α , que juega un papel clave en la beta-oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias (Vega RB et al, 2000).
- Estudios en cultivos de células musculares muestran que el PGC1 α estimula la respiración mitocondrial (Wu Z et al, 1999), por lo que es un factor clave en la estimulación de la termogénesis adaptativa, como por ejemplo durante la ingesta de dietas ricas en calorías o en la exposición al frío.
- También se ha demostrado que el PGC1 α controla la expresión del gen del transportador endógeno de glucosa (GLUT4) de las células musculares (Michael LF et al, 2001).

El gen del PGC1 α está localizado en la región 4p15.1 (figura 1.17).



Figura 1.17. Esquema de la localización del gen del PGC1 α

En el exón 8 de este gen se encuentra el polimorfismo +1564G/A que da lugar a un cambio de aminoácido por el que también se le denomina Gly482Ser (G482S). Esta variante se encuentra con más frecuencia en personas con diabetes tipo II y obesidad, en comparación con personas con tolerancia normal a la glucosa (Esterbauer H et al, 2002).

1.11.2.8 Polimorfismo rs69939609(T>A) en el gen asociado con la masa grasa y la obesidad, FTO (Fat Mass and Obesity-Associated)

La búsqueda de genes implicados en la obesidad ha sido muy fructífera en los últimos años, con el descubrimiento de diferentes nuevos loci asociados con la obesidad (Loos RJ et al, 2008; Lindgren CM et al, 2009; Willer CJ et al, 2009). De entre ellas, una de las asociaciones más estudiadas es la relacionada con el gen FTO (Fat mass and obesity associated gene) (Loos RJ et al, 2008). En 2007 el estudio GWAS (Genome Wide Association Study) identificó el gen FTO en relación

con el riesgo de obesidad (Frayling TM et al, 2007). Esta asociación pronto fue confirmada por otros investigadores (Dina C et al, 2007; Scuteri A et al, 2007; Peeters A et al, 2008).

El gen FTO se expresa en muchos tejidos, tales como el tejido adiposo, el cerebro, el hígado, el tejido esquelético, las células β del páncreas y el músculo (Dina C et al, 2007; Frayling TM et al, 2007). También se expresa en el núcleo hipotalámico donde parece estar implicado en la regulación del balance energético en relación con la ingesta (Gerken T et al, 2007). Se piensa que el FTO podría participar en la regulación de la masa grasa corporal mediante la lipólisis (Wahlen K et al, 2008).

El gen del FTO se localiza en el cromosoma 16, en la región 16q12.2 (figura 1.18).

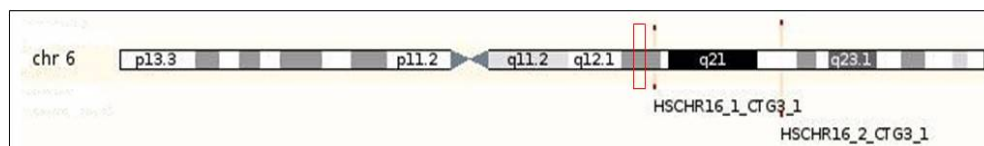


Figura 1.18. Esquema de la localización del gen FTO

En diversos estudios se ha relacionado el polimorfismo rs69939609(T>A) con un riesgo mayor de padecer obesidad, tanto en la infancia como en la edad adulta. En el estudio francés MONICA (French Multinacional Monitoring of trends and Determinants in Cardiovascular Disease Study) se observó que los portadores del alelo A presentaban un mayor índice de masa corporal, así como mayor circunferencia de cintura y cadera que los no portadores. Sin embargo, no se apreció un mayor índice cintura-cadera en los portadores del alelo A, lo que sugería que el aumento de grasa corporal en estos individuos tiende a acumularse tanto en cintura, como en cadera (Legry V et al, 2009). La influencia en un mayor peso corporal del alelo A parece estar presente ya desde las primeras semanas de vida (López-Bermejo A et al, 2008) y mantiene su efecto durante la infancia y en la edad adulta (Cauchi S et al, 2009).

Aunque Cauchi S et al (2009) encontraron una asociación entre la actividad física y la influencia del alelo A, y Jacobsson JA et al (2008) observaron la predisposición a la obesidad del polimorfismo tan sólo en niñas (en población sueca), en el estudio francés MONICA no se apreciaron diferencias en la influencia del polimorfismo entre sexos, ni en relación con la actividad física.

Con independencia del IMC, los homocigotos para el alelo AA, presentan además un riesgo mayor de padecer diabetes tipo 2, así como una mayor resistencia a la insulina, tal y como se observó en el estudio francés MONICA

(Legry V et al, 2009), así como en otro estudio finlandés de caso y control (Scott LJ et al, 2007) y en el estudio Británico Wellcome Trust Case-Control Consortium.

También independientemente del grado de adiposidad, se ha asociado a los portadores del alelo A con niveles plasmáticos mayores de PCR (Proteína C Reactiva), en relación con un estado proinflamatorio general y en concreto del tejido adiposo. En este sentido, considerada la PCR como un predictor independiente de riesgo cardiovascular y de desarrollar diabetes tipo 2 (Freeman DJ et al, 2002), el polimorfismo rs69939609(T>A) podría contribuir al riesgo de diabetes tipo 2 y al riesgo cardiovascular de forma independiente a la obesidad (Fisher E et al, 2009).

1.11.2.9 Polimorfismo rs17782313(T>C) en el gen del Receptor de la Melanocortina (MC4R)

El MC4R es una proteína de 332 aminoácidos presente en el hipotálamo y que interviene en la regulación de la ingesta de nutrientes con efecto inhibitorio.

En ratones carentes de dicho receptor, se ha demostrado que este gen es necesario para limitar la ingesta de alimentos y posiblemente para activar el gasto de energía (Cummings DE et al, 2001), relacionándose su carencia con la obesidad.

El MC4R está codificado por un único exón localizado en el cromosoma 18, región 18q22 (figura 1.19), lo que ha facilitado su investigación. En este sentido, se ha localizado diversas mutaciones en familias con obesidad de carácter dominante (Vaisse C et al, 2000; Kobayashi H 2002 et al; Miraglia del Giudice E et al, 2002; Martí A et al, 2003).

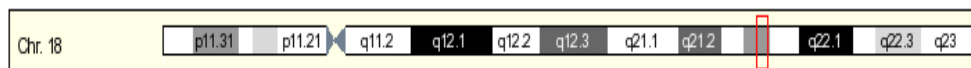


Figura 1.19. Esquema de la localización del gen del MC4R

Yeo GS et al, en 1998, identificaron la primera mutación en el gen del MC4R, asociándola con un mayor riesgo de obesidad. Posteriormente, distintos grupos han identificado varias mutaciones, con una prevalencia muy baja y específica de población (Geller F et al, 2004; Larsen LH et al, 2005; Rong R et al, 2006), lo que aconsejaba el cribado genético en población mediterránea. En 2008 Loos et al, en el estudio GWAS (Genome-wide association study) identificaron el polimorfismo rs17782313(T>C) en el gen del MC4R.

En el caso del polimorfismo rs17782313(T>C), el alelo C se asocia con mayor riesgo de obesidad, tanto desde la infancia como en la edad adulta (Loos RJ et al, 2008; Beckers S et al, 2011). El efecto de este polimorfismo durante la

edad adulta, parece ser mayor en los hombres que en las mujeres. En este sentido, la combinación de este polimorfismo del MC4R con el polimorfismo rs9939609(T>A) del gen FTO tiene un efecto aditivo en el riesgo de padecer obesidad (Cauchi S et al, 2009).

1.11.2.10 Polimorfismo rs17300539G>A en el gen de la Adiponectina (ADIPOQ)

Desde 1995 se conoce la existencia de esta proteína. En los últimos años ha centrado la atención de múltiples estudios en torno al Sd. metabólico y la enfermedad cardiovascular. Se trata de una citokina de 247 aminoácidos, 30kDa, segregada a sangre principalmente por los adipocitos (Vasseur F, 2006; Szmitko PE et al 2007), aunque también en menor medida por los cardiomiocitos (Hermann TS et al, 2006; Takano H et al, 2009; Wang Y et al, 2010). Se encuentran receptores para la adiponectina en la mayoría de los órganos, así como en el tejido cardíaco (Fujioka D et al, 2006; Unno K et al, 2010).

A la adiponectina se le ha atribuido propiedades cardioprotectoras (antiaterogénicas y antioxidantes) (Goldstein BJ, 2009; Krenning G et al, 2009; Wassel CL et al, 2010), antidiabéticas (al aumentar la sensibilidad a la insulina) y antiinflamatorias (Fasshauer M et al, 2004; Goldstein BJ et al, 2004).

Los niveles séricos bajos de adiponectina se han asociado consistentemente en diversos estudios con el riesgo de padecer obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión, arteriosclerosis y enfermedad coronaria (Okamoto Y et al, 2000; Weyer C et al, 2001; Trujillo ME et al, 2005; Kanaya AM et al, 2006; Koenig W et al, 2006; Frystyk J et al, 2007).

La adiponectina segregada por el tejido adiposo ejerce su acción antidiabética mediante mecanismos exocrinos y autocrinos:

- A nivel exocrino, la adiponectina activa la 5'AMP protein-kinasa (AMPK) presente en el tejido muscular y en el hígado, promoviendo la oxidación de ácidos grasos en el músculo y la captación de glucosa por el hígado (Yamauchi T et al, 2002). Además de este efecto periférico, a nivel central se cree que la activación de la AMPK por parte de la adiponectina se encuentra también involucrada en la regulación hipotalámica del comportamiento alimentario, posiblemente dentro de la vía de la melanocortina (Andersson U et al, 2004).
- Respecto a los efectos autocrinos, la adiponectina promueve la sensibilidad a la insulina del tejido adiposo. Actúa inhibiendo la secreción por parte de los adipocitos de diferentes citocinas responsables de la resistencia a la insulina (Dietze-Schroeder D et al, 2003).

Aunque esta proteína se produce en el tejido adiposo, se ha descrito cómo las personas con exceso de masa grasa presentan paradójicamente niveles bajos de adiponectina en sangre (Arita Y et al, 1999). Los niveles bajos de adiponectina

en sangre tienen como consecuencia un aumento de la resistencia a la insulina por parte del tejido adiposo. Como mecanismo compensatorio, se produce hiperinsulinemia. Pero los receptores de la adiponectina son inhibidos por la insulina, con lo cual el organismo entra en un ciclo vicioso de resistencia a la insulina, en parte responsable del síndrome metabólico (Vasseur F, 2006).

La acción de la adiponectina parece estar en relación con el PPAR γ . Las Tiazolidionas, agonistas del PPAR γ , aumentan la sensibilidad a la insulina y también aumentan los niveles de adiponectina en sangre (Maeda N et al, 2001).

También los niveles de leptina parecen influir en la acción de la adiponectina. En modelos animales, el tratamiento con suplementos de adiponectina para normalizar la sensibilidad a la insulina, sólo fue eficaz cuando los niveles de leptina eran normales (Yamauchi T et al, 2001). En este sentido, el índice leptina/adiponectina podría ser un buen índice de resistencia insulínica en el contexto del Sd. metabólico (Diamond Jr FB et al, 2004).

La adiponectina es codificada por el gen ADIPOQ, localizado en el cromosoma 3, región 3q27 (figura 1.20), donde se ha descrito un locus susceptible para la diabetes (Mori Y et al, 2002; Vionnet N et al, 2000) y para el Sd. metabólico (Kissebah AH et al, 2000).

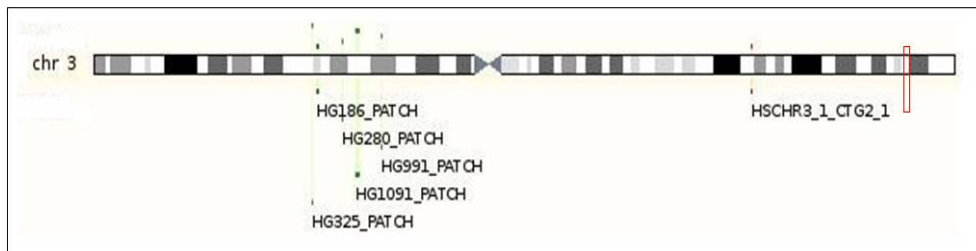


Figura 1.20. Esquema de la localización del gen ADIPOQ

Diversos estudios han investigado la asociación entre polimorfismos del gen ADIPOQ y la regulación del peso corporal en diferentes grupos étnicos (Menzaghi C et al, 2002; Stumvoll M et al, 2002; Ukkola O et al, 2003; Yang WS et al, 2003).

En la región promotora del gen ADIPOQ se ha estudiado el polimorfismo rs17300539 (-11391G>A), capaz de modificar los niveles de adiponectina en sangre. El alelo -11391A se asocia con niveles mayores de adiponectina en sangre (Bouatia-Naji N et al, 2006; Warodomwicht D et al, 2009; Masson S et al, 2011), lo cual tiene efectos en el peso corporal y en la resistencia a la insulina.

- Se ha observado que los portadores del alelo A tienen menor peso, IMC, circunferencia de cintura y circunferencia de cadera que los individuos

homocigotos GG (Warodomwicht D et al, 2009). En población hispana, el alelo A se ha asociado con menor grasa visceral (Beth SS et al, 2005).

- En otros estudios se ha observado una resistencia menor a la insulina en los portadores del alelo A. Aunque este efecto parece ser debido a la menor adiposidad determinada por el alelo A (Warodomwicht D et al, 2009).

Los niveles mayores de adiponectina en sangre asociados al alelo A se deben a una mayor actividad transcripcional del gen ADIPOQ (Bouatia-Naji N et al, 2006). Existen diferentes factores de transcripción que regulan la expresión del gen de la adiponectina, entre ellos el PPAR γ (Maeda N et al, 2001). Se ha observado que la acción reguladora del PPAR γ sobre el gen ADIPOQ se encuentra relacionada con la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados (Kliewer SA et al, 1997). Asimismo, se ha descrito cómo la influencia del alelo A está modulada por la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados (AGM): si la ingesta de AGM era mayor o igual al 13% de las calorías diarias ingeridas, los portadores del alelo A presentaban menor IMC, mientras que si la ingesta de AGM era menor del 13% de las calorías diarias ingeridas, este efecto del alelo A no se apreciaba (Warodomwicht D et al, 2009).

La interacción observada entre la ingesta de AGM y el efecto del polimorfismo -11391A del gen ADIPOQ en el riesgo de obesidad ha sido estudiada en población norteamericana de raza blanca, en cuya dieta el aporte de AGM no procede del aceite de oliva, como ocurre en los países donde se sigue una dieta mediterránea. Por ello, se requieren posteriores estudios en población mediterránea para analizar con mayor profundidad esta interacción gen-dieta (Warodomwicht D et al, 2009).

2

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

“La dieta vegetariana higienista baja en grasas será capaz de modificar el perfil lipídico a corto plazo (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) y estos efectos serán modulados por determinados polimorfismos genéticos. Además, por su bajo aporte calórico favorecerá la pérdida de peso que a su vez podrá estar modulada por la variabilidad genética en genes candidatos”.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo general

En el presente estudio se pretende valorar el efecto a corto plazo de la dieta vegetariana higienista sobre las concentraciones de lípidos en sangre, así como en el peso y composición corporal del paciente. Además, se pretende estimar si determinadas variaciones genéticas influyen en la respuesta de cada individuo a la dieta.

2.2.2 Objetivos específicos

1º-. Analizar la influencia de la intervención dietética con una dieta vegetariana baja en grasas, seguida de manera estricta en régimen de internado, sobre parámetros antropométricos y de composición corporal (peso, talla, IMC, perímetro de cadera, perímetro de cintura, ICC y masa grasa), a corto plazo, en una muestra de población sana.

2º-. Investigar la influencia de la intervención dietética con una dieta vegetariana baja en grasas, seguida de manera estricta en régimen de internado, sobre las concentraciones de lípidos plasmáticos (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos) y glucemia en ayunas, a corto plazo, en una muestra de población sana.

3º-. Conocer de manera transversal, la influencia de determinadas variaciones genéticas en genes candidatos del metabolismo lipídico (LIPC, CETP, TCF7L2, PPAR γ , PGC1 α , y ADIPOQ) y en otros genes potencialmente relacionados (LEP, RLEP, FTO y MC4R), sobre las concentraciones de lípidos plasmáticos y glucemia en ayunas, en una muestra de población sana, antes de someterse a una intervención dietética.

4º-. Conocer, de manera transversal, la influencia de determinadas variaciones genéticas en genes asociados con la obesidad (TCF7L2, LEP, RLEP, PPAR γ , PGC1 α , FTO, MC4R y ADIPOQ) y en otros genes potencialmente relacionados (LIPC, CETP), en el índice de masa corporal en una muestra de población sana, antes de someterse a una intervención dietética.

5º-. Analizar la influencia de los diferentes polimorfismos genéticos implicados en el metabolismo lipídico y/o asociados a la obesidad/glucemia (LIPC, CETP, TCF7L2, PPAR γ , PGC α , LEP, RLEP; FTO, MC4R y ADIPOQ), en la respuesta a corto plazo a la intervención dietética con una dieta vegetariana baja en grasas, en una muestra de población sana, para conocer la posible modulación genética en los efectos de la intervención y valorar su impacto nutrigenético.

3.1 Diseño del estudio y tamaño de la muestra

Se ha realizado un estudio epidemiológico experimental correspondiente a un ensayo de campo prospectivo con una intervención dietética de dos semanas de duración con participación seriada a lo largo de varios meses, para evaluar el efecto a corto plazo de una intervención dietética consistente en una dieta tipo vegetariana higienista, baja en grasas y en aporte calórico, en una serie de 168 participantes voluntarios, exentos de enfermedad cardiovascular y que cumplieran los criterios de inclusión.

El tamaño de la muestra se calculó de manera operativa teniendo en cuenta, no sólo los errores α (fijado en un 5%) y β (fijado en un 20%), sino también el número de personas que aceptarían participar en el estudio y seguir la dieta. De manera inicial, teniendo en cuenta una prevalencia media del 15% para las variantes alélicas menores y la detección de un efecto clínicamente relevante (10%), se fijó un tamaño de muestra mínimo de 150 individuos. Las 168 personas finalmente reclutadas permitían la viabilidad de estos análisis.

La presente investigación fue aprobada por el Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universidad de Valencia, por estar de acuerdo con los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumplir los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

3.2 Descripción de los participantes

Se ha incluido en el estudio todos aquellos hombres y mujeres entre 20 y 80 años, sin enfermedad médica grave (p.e. enfermedades gastrointestinales con

intolerancias alimenticias, neurológicas, psiquiátricas, endocrinas descompensadas, tumorales).

Inicialmente se seleccionó, tras el pase de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, únicamente a aquellos individuos cuya ingesta diaria de grasa era superior al 30% de las calorías totales.

Cada participante firmó voluntariamente el impreso de consentimiento informado después de que se le hubiese explicado la naturaleza de estudio, antes del inicio de cualquier procedimiento relacionado con el mismo (ver anexo 1).

Todos los participantes tuvieron derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello les supusiese perjuicio alguno. Asimismo, el investigador pudo retirar a un sujeto del estudio si se consideraba que era necesario por cualquier motivo.

3.3 Descripción de la intervención

3.3.1 Dieta

En régimen de internado ininterrumpido durante 15 días, en la “Casa de Reposo Los Madroños”, ubicada en el paraje natural del Desierto de las Palmas, en Oropesa del Mar (Castellón), la muestra de población, de forma voluntaria, siguió estrictamente una dieta vegetariana higienista.

La dieta se estructuró en 7 menús diferentes para cada día, que se repitieron en la segunda semana de estancia (ver anexo 2).

El aporte energético total de la dieta se situaba en torno a las 1.900 kcal, con un porcentaje de grasa en torno al 23%. La valoración nutricional de cada día, y el promedio de una semana se pueden observar en el anexo 2.

Los alimentos fueron pesados en crudo previamente a su cocción, por ración individual, utilizando una báscula de alta precisión de la marca Kern, modelo 440-33N.

Para la valoración nutricional de las raciones de cada menú se emplearon los datos de la Tabla de Composición de los Alimentos de Novartis.

La valoración nutricional de cada día por separado puede observarse en las tablas del anexo 3. El valor promedio de kcal para cada día de la semana y su distribución por nutrientes fue el siguiente (tabla 3.1):

Tabla 3.1. Valor promedio de kcal/día y distribución de nutrientes de la intervención dietética

kilocalorías / día	1.950
% Proteínas	10
% Carbohidratos	67
% Lípidos	23
% Ácidos Grasos Saturados	3
% Ácidos Grasos Monoinsaturados	13
% Ácidos Grasos Poliinsaturados	2
Colesterol (mg)	16

3.3.2 Determinación de parámetros basales y finales

Con el fin de valorar la respuesta de la muestra de población a los efectos de la dieta vegetariana higienista:

1º-. Se realizaron dos extracciones de sangre venosa:

- La primera, de 10ml, al inicio del internamiento, antes de comenzar la dieta y tras 8 horas de ayuno. En esta primera muestra se valoraron los niveles iniciales de lípidos y glucemia en sangre, así como los marcadores genéticos que caracterizan al individuo y que pueden estar influyendo su respuesta posterior a la dieta.
- La segunda, de 8ml, al finalizar el internamiento, tras el seguimiento de la dieta y tras 8 horas de ayuno. En esta segunda muestra se determinaron los niveles finales de lípidos y glucemia en sangre.

2º-. Se realizó un estudio del estado nutricional y antropométrico con el fin de valorar las variaciones de composición corporal y peso que se produjeron durante el seguimiento de la dieta.

- Se determinó al inicio de la estancia el peso, talla, IMC, perímetro de cintura, perímetro de cadera, ICC, así como el compartimento graso corporal.
- Al final de la estancia se valoraron las variaciones que se habían producido en los parámetros antropométricos y de composición corporal.

3º-. Se midió la tensión arterial sistólica (TAS), la tensión arterial diastólica (TAD) y la frecuencia cardíaca (FC) basalmente, al inicio del estudio y al final de la intervención dietética.

Las mediciones necesarias se llevaron a cabo tallando y pesando al paciente, midiendo los perímetros de cintura y cadera, valorando la composición corporal mediante bioimpedanciómetro y la TAS y TAD mediante esfigmomanómetro digital, según los criterios estandarizados para cada parámetro tal y como se detalla más adelante en el apartado correspondiente.

3.3.3 Diseño del cuestionario para el estudio de las variables ambientales

La información acerca de las variables ambientales fue recogida mediante un cuestionario (ver anexo 4) que se había diseñado y validado con anterioridad en otras muestras de población (Francés FG, 2008; Sorlí JV, 2008)

En su visita inicial, se informaba al participante voluntario del proceso de la investigación que se trataba de realizar, solicitando su colaboración. Si éste daba su consentimiento para participar en el estudio, se le citaba para la obtención de la muestra de sangre. Durante la visita inicial se procedía además a tomar las medidas antropométricas basales y se cumplimentaba un cuestionario para el estudio de las variables ambientales, en el que se aseguraba la confidencialidad de los datos.

El cuestionario valoraba información acerca de variables estructurales, actividades y hábitos tales como la actividad física o el consumo de tabaco y alcohol, así como antecedentes clínicos personales y familiares.

3.3.3.1 Variables estructurales

Se registró la edad, el sexo, el estado civil, el número de hijos, la ocupación laboral, el nivel de estudios, el origen geográfico y el lugar de residencia. La información referente al puesto de trabajo se tomó de acuerdo con la Clasificación Nacional de Ocupaciones (CNO 2011), del Instituto Nacional de Estadística.

También se valoró, mediante 5 categorías numéricas, el nivel de estrés en la vida cotidiana y en el ámbito laboral.

3.3.3.2 Actividad física

Se estimó el nivel de actividad física llevado a cabo en el entorno laboral, en función de si en el trabajo se desarrollaba una actividad física ligera, moderada

o pesada. Asimismo, se valoró el hábito de caminar al menos 20 minutos seguidos al día o la práctica de algún tipo de deporte durante el tiempo de ocio, así como la frecuencia y tiempo dedicado a esta actividad semanalmente.

3.3.3.3 Consumo de tabaco

Se clasificó a los participantes en función de su estatus de no fumador, fumador o ex-fumador siguiendo la clasificación de la OMS:

- **No fumador:** persona que no ha fumado nunca o que en el pasado no ha llegado a fumar diariamente durante 6 meses o más.
- **Fumador actual:** persona que fuma diariamente o bien ocasionalmente en el momento de la encuesta.
- **Ex-fumador:** persona que no fuma actualmente pero que en el pasado lo hizo diariamente durante 6 meses o más.

Entre los fumadores se registró el consumo medio diario de cigarrillos y el tiempo de años fumando. Entre los ex-fumadores se valoró el consumo medio diario de cigarrillos en el pasado, el tiempo que estuvieron fumando, así como el tiempo que hacía que habían dejado de fumar.

3.3.3.4 Consumo de alcohol

Se interrogó acerca del tipo, frecuencia y cantidad de bebidas alcohólicas consumidas entre semana o durante el fin de semana. En función de estos datos se obtuvo el consumo medio de alcohol mediante el empleo de la tabla de equivalencias de graduación alcohólica (Cuevas J et al, 2000) y el cálculo en gramos puros de alcohol consumidos según la fórmula:

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

En 1960 la OMS desarrolló el concepto de Unidad de Bebida Estándar (UBE) con la equivalencia en España de una UBE a 10 gramos de alcohol puro. Según la cantidad de gramos de alcohol o UBEs consumidas se han establecido categorías entre abstemios y grados de consumo alcohólico (tabla 3.2) (Cuevas J et al, 2000).

Tabla 3.2. Clasificación del consumo de alcohol según el Tratado de Alcohología (Cuevas J et al, 2000)

Categorías	UBE / gr Alcohol puro diarios	
	Hombres	Mujeres
Abstemio	0 / 0	0 / 0
Consumo moderado	<3 / <30	<2 / <20
Consumo de riesgo	3-7,5 / 30-75	2-6 / 20-60
Consumo alcohólico	>7,5 / >75	>6 / >60

3.3.3.5 Antecedentes clínicos personales

Se interrogó a los pacientes acerca de posibles antecedentes clínicos personales, bien padecidos en el pasado, bien en el momento del estudio. En las mujeres se registró además la edad de la menarquia y de la menopausia.

En cuanto al consumo de fármacos, se registró si se estaba tomando medicación para la tensión arterial, para la hipercolesterolemia, para la hiperglucemia y anticonceptivos orales o tratamiento hormonal en las mujeres.

3.3.3.6 Antecedentes clínicos familiares

Se recogieron los antecedentes patológicos en padres, hermanos, hijos, abuelos y tíos en relación con hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes, cardiopatía y obesidad.

3.4 Descripción del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

Con el objetivo de determinar el consumo alimentario de un individuo o de un grupo de población se emplean encuestas alimentarias, las cuales estiman el consumo realizado en un periodo de tiempo determinado.

Los métodos individuales de valoración del consumo alimentario se pueden clasificar atendiendo al periodo de tiempo que se valore, bien en referencia a la ingesta actual, bien en relación a un pasado más o menos reciente. La recogida de información se puede realizar durante una entrevista conducida por un encuestador entrenado, o bien puede ser el propio encuestado quien registre los datos. En función del modo en que se estime la cantidad de alimentos, tamaño de las raciones o frecuencia de consumo, pueden ser clasificados en métodos

cualitativos, cuantitativos o semicuantitativos. En los métodos en los que la recogida de datos se lleva a cabo mediante entrevista, tiene especial relevancia el grado de entrenamiento del entrevistador. Las encuestas dietéticas que valoran el consumo alimentario mediante el recuerdo de un amplio período de tiempo pasado ofrecen datos relativamente exactos de la ingesta habitual de la persona. También posibilitan relacionar la ingesta individual y parámetros antropométricos, bioquímicos o biológicos del individuo, por lo que son útiles para desarrollar hipótesis analíticas desde el punto de vista clínico (Arija V et al, 2000).

Como método para valorar la ingesta habitual de las personas integrantes del estudio, previamente a la intervención dietética, se empleó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) validado (Vioque J et al, 1991) (ver anexo 5). Se trata de un método de recuerdo, retrospectivo y cualitativo. La recogida de información se realizó durante entrevistas individualizadas. Mediante este método se pretendía estimar la frecuencia del consumo alimentario del individuo durante el año previo a la intervención dietética. Para ello se utilizó una lista de alimentos consumidos habitualmente por la población estudiada. Esta encuesta, ya había sido probada previamente en otros grupos de población con diferentes niveles de estudios y profesiones, sin que se encontrase ningún alimento de consumo habitual fuera del cuestionario. El encuestado, bajo la supervisión del entrevistador, debía informar sobre la frecuencia predeterminada de consumo de cada alimento y la preparación culinaria más frecuente.

A partir de la frecuencia de consumo de cada alimento, se estimó la cantidad de energía y proporción de nutrientes ingeridos diariamente. Esta información se obtuvo multiplicando la frecuencia de consumo por el contenido nutricional de la porción estándar de cada alimento. En este cuestionario, se asumía que el tamaño medio de la ración no era muy variable. Se calculó para cada participante la ingesta de kilocalorías (kcal) diarias, así como la proporción y la cantidad (gr) consumidos al día en forma de hidratos de carbono (HC), proteínas, grasa total, ácidos grasos saturados (AGS), ácidos grasos monoinsaturados (AGM) y ácidos grasos poliinsaturados (AGP). A partir del cuestionario se calculó también el número de raciones consumidas por semana, correspondientes a diferentes grupos de alimentos, tales como lácteos, cereales, legumbres, bollería, huevos, carnes rojas, carnes blancas, pescados, frutas, verduras, frutos secos, aceite, etc.

3.5 Determinación de datos antropométricos y de composición corporal

La valoración nutricional permite no sólo determinar el estado nutricional de una persona, sino también estimar sus requerimientos nutricionales, así como evaluar la eficacia de una intervención dietética. La valoración nutricional mediante el empleo de parámetros antropométricos permite establecer una valoración

somática. La detección de aumento o disminución en los diferentes compartimentos corporales se realiza comparativamente en relación con valores personales previos, así como en relación con valores considerados normales en función de los intervalos observados en la población (Planas M et al, 2000).

Los parámetros antropométricos y de composición corporal utilizados en la valoración nutricional al inicio y al final de la intervención dietética fueron el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), el perímetro de cintura, el perímetro de la cadera, el índice cintura/cadera (ICC) y la masa grasa corporal.

3.5.1 Peso

Para la determinación del peso corporal o masa corporal en kilos, se utilizó una báscula calibrada previamente, modelo PES PERSON 112314 que se situó en una superficie firme y lisa. El participante, vistiendo ropa interior, sin peso superfluo, ni zapatos, se situó de pie en el centro de la plataforma, distribuyendo el peso por igual en ambas piernas y con los brazos colgando a ambos lados del cuerpo, sin que el cuerpo estuviese en contacto con ningún otro objeto ni persona.

Se valoró su peso actual en el momento de iniciar la intervención dietética y posteriormente se observó el cambio de peso tras quince días de seguimiento de la dieta.

3.5.2 Talla

La talla se midió con un estadiómetro estándar, de brazo móvil. El sujeto se situaba de pie y descalzo sobre una superficie firme y lisa, con los talones juntos y apoyados en el tope posterior, formando con los pies un ángulo de entre 45 y 60 grados. La espalda quedaba recta, en contacto con la tabla vertical del estadiómetro, al igual que los glúteos y las escápulas, permaneciendo el sujeto completamente estirado. En esta posición, el valor de la talla (cm) se obtenía desplazando el brazo móvil del estadiómetro hasta que se apoyase sobre la superficie de la cabeza, ejerciendo una suave presión para que el pelo no afectase a la medida, y formando un ángulo recto con el brazo móvil del estadiómetro (Bicley LS et al, 2010).

3.5.3 Índice de masa corporal (IMC)

El índice de masa corporal o índice de Quetelet es uno de los indicadores más frecuentemente utilizados en la valoración nutricional, por la facilidad de su estimación e independencia de la talla. Se calculó a partir del peso (kg) y de la talla (m), aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / (\text{Altura en m})^2$$

El IMC se relaciona con la adiposidad a través de la relación peso-talla, lo que permite determinar su relación con respecto al normopeso. En la tabla 3.3, se muestra los criterios para definir la obesidad según el IMC de acuerdo con la clasificación de la WHO-OMS y de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) (Mataix J et al, 2009).

Tabla 3.3. Criterios OMS-WHO (1998) y SEEDO (2000), para definir la obesidad según el IMC

Clasificación WHO-OMS (1998)	(kg/m²)
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad grado I	30-34,9
Obesidad grado II	35-39,9
Obesidad grado III	>40
Clasificación SEEDO (2000)	
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad de tipo I	30-34,9
Obesidad de tipo II	35-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥50

3.5.4 Perímetro de cintura

Se determinó el perímetro de la cintura (cm) con una cinta métrica no elástica y milimetrada. Estando el participante en bipedestación y manteniendo la cabeza recta, con los brazos a ambos lados del cuerpo, se midió el perímetro abdominal en espiración en el punto intermedio de la línea trazada entre la última costilla y la cresta ilíaca antero-superior. Pese a ser un parámetro aparentemente sencillo de determinar, en la práctica la medida puede ser compleja, debido fundamentalmente a la dificultad de localizar las referencias anatómicas en sujetos con adiposidad abdominal (Bickley LS et al, 2010).

3.5.5 Perímetro de cadera

Se determinó el perímetro de la cadera (cm), con una cinta métrica no elástica y milimetrada. Estando el participante en bipedestación y manteniendo la cabeza recta, con los brazos a ambos lados del cuerpo, se midió el perímetro de la

cadera alrededor de los glúteos, a la altura de los trocánteres mayores del fémur. Al igual que en el caso del perímetro de la cintura, la técnica aparentemente sencilla de medición, presenta dificultad en la localización de la referencia anatómica en sujetos con adiposidad en la zona de las caderas (Bickley LS et al, 2010).

3.5.6 Índice cintura/cadera (ICC)

La relación perímetro de cintura/perímetro de cadera es un índice utilizado para describir la distribución, tanto subcutánea como intrabdominal del tejido adiposo. Resulta de dividir el perímetro de la cintura (cm) por el perímetro de la cadera (cm). Tanto el ICC, como el perímetro de cintura se emplean como predictores del riesgo cardiovascular. La principal ventaja de la relación cintura/cadera reside en la facilidad en la toma de estas medidas. Su desventaja consiste en que no distingue con exactitud cuantitativa la grasa subcutánea abdominal de la visceral. Actualmente se considera que el perímetro de la cintura es un mejor indicador de obesidad que el ICC, ya que es más homogéneo entre sexos y tiene una correlación mayor con la grasa abdominal y con los cambios que se producen durante las pérdidas de peso (Pouliot MC et al, 1994; SEEDO 2005). En la tabla 3.4, se muestran los valores de riesgo cardiovascular en función de la distribución de la grasa corporal, según el perímetro de cintura y el índice cintura/cadera, de acuerdo con la clasificación del *National Institute of Health NIH*, 1999 y del Consenso SEEDO, 2000 (Mataix J et al, 2009):

Tabla 3.4. Clasificación del riesgo cardiovascular en función del ICC y del perímetro de cintura de acuerdo con la clasificación NIH 1999 y SEEDO 2000

Clasificación National Institute of Health (NIH, EE.UU), 1999		
	Hombres	Mujeres
Índice cintura/cadera	>1	>0,85
Perímetro de la cintura	>102 cm	>88 cm
Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), 2000		
	Hombres	Mujeres
Índice cintura/cadera	>1	>0,90
Perímetro de la cintura	>95 cm (riesgo)	>82 cm (riesgo)
	>102 cm (riesgo elevado)	>88 cm (riesgo elevado)

3.5.7 Masa grasa corporal

De entre las diferentes técnicas disponibles para la valoración de la composición corporal, como complemento a la antropometría, destaca la impedancia bioeléctrica o impedanciometría, por tratarse de una técnica fiable,

fácil de realizar, no invasiva, que requiere poca colaboración por parte del sujeto a evaluar, con una baja variabilidad intra e interobservador y relativamente económica. El cálculo de la composición corporal mediante bioimpedancia, se basa en la capacidad que tiene el organismo para conducir una corriente eléctrica de bajo voltaje. La impedancia es la oposición de un conductor al paso de una corriente alterna. Es una medida vectorial, que en el caso del organismo tiene dos componentes, una resistiva debida a la oposición del conductor al paso de la corriente eléctrica y que se denomina resistencia, y otra debida a la oposición que ejerce un condensador al paso de corriente eléctrica alterna, y que biológicamente se relaciona con las membranas celulares que se comportan como tales y que se denomina reactancia. El valor del componente resistivo no se modifica en función de la frecuencia de la corriente alterna utilizada, mientras que el valor de la reactancia depende de la frecuencia, por lo que es frecuente el empleo de medidores de bioimpedancia multifrecuencia que permiten la inyección de corriente a distintas frecuencias, de modo que se obtengan diferentes valores de reactancia y por tanto de impedancia. Dado que la conductividad eléctrica es menor en el tejido adiposo que en el magro, ya que el tejido muscular contiene mayor proporción de agua y electrolitos, es posible calcular mediante la medición con bioimpedancia el agua corporal total y a partir de este valor, la masa libre de grasa, asumiendo que ésta tiene un grado de hidratación constante (73,2%) y que la hidratación del tejido adiposo es mínima. En base a la masa libre de grasa calculada, se obtiene la masa grasa restando al peso corporal la masa libre de grasa (Mataix J et al, 2009).

La determinación mediante bioimpedancia de la masa grasa, puede verse alterada y dar lugar a resultados poco fiables en función de si en las horas previas a la medición ha habido ingesta de líquidos, alimentos o alcohol, o se ha practicado ejercicio físico. La medición también puede verse afectada por el consumo de ciertos fármacos (p.e. diuréticos), la presencia de procesos febriles, la deshidratación o los edemas y durante los periodos menstruales. Además, se debe considerar otros factores relacionados con la aplicación de la técnica, tales como la ubicación de los electrodos, la posición del sujeto, la presencia de objetos metálicos y la limpieza de la superficie de los electrodos o de la piel donde éstos contactan (Chavarría-Arciniega S, 2002).

Se considera normal una proporción del compartimento grasa entre el 12% y el 20% del peso corporal, para varones adultos y entre el 20% y el 30% en mujeres adultas. Se valora como situación límite, un porcentaje de masa grasa del 21% al 25% del peso total para los hombres y del 31% al 33% en las mujeres. Se valora como obesos a los varones con más de un 25% de su peso corporal en forma de masa grasa, y con más del 33% de su peso corporal en forma de masa grasa en las mujeres (AAACE/ACE Task Force, 1998).

Actualmente existen disponibles dispositivos para medición de bioimpedancia bipolares y tetrapolares. Los modelos bipolares sitúan los electrodos de contacto en las plantas de los pies o en las palmas de las manos,

con lo que la electricidad al conducirse siguiendo el recorrido más corto de un electrodo a otro puede dar lugar a mediciones poco fiables en caso de distribución grasa asimétrica entre la mitad superior del cuerpo y la mitad inferior. Por el contrario, los modelos tetrapolares, al medir simultáneamente la impedancia entre las palmas de las manos y entre las plantas de los pies, consiguen resultados más fiables. En nuestro estudio se optó por la utilización de un modelo tetrapolar, Microcaya INBODY R-20 (figura 3.1), en el que la corriente eléctrica discurría entre los electrodos situados entre las manos y los pies descalzos de los pacientes situados en bipedestación. Se facilitó el paso de la corriente eléctrica de bajo voltaje mediante la humidificación de la placa metálica de contacto de los electrodos.



Figura 3.1. Medición de la composición corporal mediante bioimpedancia tetrapolar

3.6 Determinación de constantes vitales

Tanto al inicio como al final de la intervención dietética, así como medida de control diario durante todo el periodo de investigación, se midió la frecuencia cardíaca, la tensión arterial sistólica y la tensión arterial diastólica de los participantes en el estudio. Las constantes vitales se tomaron en estado basal, por la mañana, en ayunas y con el participante relajado.

3.6.1 Frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca se midió tomando el pulso radial. Con las yemas de los dedos índice y medio se comprimía la arteria radial hasta encontrar la pulsación. Se contaba el número de pulsaciones durante 60 segundos. El intervalo normal de frecuencia cardíaca en reposo varía entre las 60 y las 100 pulsaciones por minuto (Nunez GR, 2003; SEMFYC, 2006).

3.6.2 Tensión arterial sistólica y diastólica

Con el fin de homogeneizar las condiciones de medición entre todos los participantes, se optó por la medición de la tensión arterial sistólica y diastólica con un esfigmomanómetro automático digital homologado y calibrado modelo OMRON M3-Intellisense, con manguito ajustable a los diferentes perímetros del brazo. Se procedió dejando inicialmente al participante sentado tranquilamente durante 5 minutos en una silla, con los pies en el suelo y los brazos apoyados a la altura del corazón. A continuación, se palpaba el pulso de la arteria braquial en el surco antecubital para confirmar que existía un pulso viable. El brazo se situaba apoyado sobre una mesa, de manera que la arteria braquial quedase a la altura del corazón, aproximadamente a la altura del 4º espacio intercostal. Se ajustaba el manguito al brazo, centrando la cámara inflable sobre la arteria braquial, de modo que el borde inferior del manguito quedara a unos 2,5 cm del surco del antebrazo. Se descartó el primer registro de tensión arterial y se volvió a medir en dos ocasiones más con dos minutos de intervalo entre mediciones; el resultado de la medición fue la media de los valores de la 2ª y 3ª medición. En la tabla 3.5, se muestra la clasificación de la tensión arterial para adultos y mayores de 10 años según el *Joint National Committee VII*, EEUU (JNC-VII) y la Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología (DEU), 2003 (SEMFYC, 2006).

Tabla 3.5. Clasificación de la tensión arterial para adultos mayores de 18 años según JNC-VII y DEU'2003

Clasificación de la tensión arterial según JNC-VII (EEUU)		
Categoría	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión Estadio 1	140-159	90-99
Hipertensión Estadio 2	≥160	≥100

Clasificación de la tensión arterial según DEU, 2003		
Categoría	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Óptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal-alta	130-139	85-89
Hipertensión grado 1 (leve)	140-159	90-99
Hipertensión grado 2 (moderada)	160-179	100-109
Hipertensión grado 3 (grave)	≥180	≥110
Hipertensión sistólica aislada	>140	<90

3.7 Determinación de lípidos plasmáticos y glucemia

El análisis de parámetros bioquímicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos y glucosa) se realizó en un analizador automático multicanal con sistema modular tipo ILab 1800 de la casa Clinical Chemistry System. Los distintos reactivos para la medición de colesterol, colesterol HDL, triglicéridos y glucosa fueron de ITC Diagnostics, distribuidos por IZASA S.A. División Bioquímica.

3.7.1 Colesterol total

El colesterol total se determinó en suero según un método colorimétrico. Esta técnica se basa en la reacción de hidrólisis de los ésteres de colesterol mediante la colesterol esterasa y posteriormente en una fase de oxidación mediante la colesterol oxidasa. El peróxido formado reacciona con el fenol y la 4-aminoantipirina (4-AAP) por acción de la peroxidasa (POD), dando un cromógeno de quinoneimina (reacción de Trinder), que absorbe a 510 nm. La intensidad del color en la solución, medida a 510 nm, es proporcional a la concentración de colesterol.

Se considera que el intervalo de normalidad para la concentración de colesterol total es de 130-200 mg/dl (3,38-5,2 mmol/L) (SEMFYC, 2006).

3.7.2 Colesterol HDL

La determinación de colesterol ligado a la fracción de HDL en suero se realiza mediante un método directo (sin precipitación, ni centrifugación previa) basado en la acción de un anticuerpo anti-B-lipoproteínas presente en el reactivo R-1 que se une a las fracciones LDL, VLDL y quilomicrones bloqueando la acción de las enzimas colesterol esterasa y colesterol oxidasa del reactivo R-2. Estas enzimas sólo reaccionan con la fracción HDL para dar peróxido de hidrógeno, que tras la acción de la peroxidasa, forma un complejo azulado que se cuantifica midiendo la absorbancia a 600 nm. El incremento de absorbancia es directamente proporcional a la concentración de colesterol ligado a HDL en el suero.

Se considera que los niveles normales de colesterol HDL se sitúan entre 30-76 mg/dl en hombres y entre 30-92 mg/dl en mujeres (SEMFYC, 2006).

3.7.3 Triglicéridos

La determinación de la concentración de triglicéridos en suero se realizó según un método colorimétrico basado en la hidrólisis enzimática mediante la lipoprotein lipasa para producir glicerol. La acción de la glicerol quinasa y la glicerol-3-fosfato oxidasa sobre el glicerol forma peróxido de hidrógeno, éste reacciona con el fenol y la 4-AAP por acción de la peroxidasa (POD), formando un cromógeno de quinoneimina (reacción de Trinder) que absorbe a 510 nm. La intensidad del color en la solución, medida a 510 nm, es proporcional a la concentración de triglicéridos. En el caso de la concentración plasmática de triglicéridos, se hizo posteriormente una transformación logarítmica, dado que sus niveles no presentan una distribución normal.

Se consideran valores normales de triglicéridos en suero los que se sitúan entre 30-280 mg/dl para los hombres y entre 30-220 mg/dl para las mujeres (SEMFYC, 2006).

3.7.4 Colesterol LDL

Una vez conocido el colesterol total, el HDL y los triglicéridos, puede calcularse el colesterol LDL utilizando la fórmula de Friedewald (válida siempre que la trigliceridemia no exceda los 300 mg/dl). Para calcularlo en mg/dl la fórmula es:

Colesterol LDL = Colesterol total - (colesterol HDL + Triglicéridos)/5

Se consideran niveles normales de colesterol LDL los que se sitúan entre 90-125 mg/dL (SEMFYC, 2006).

3.7.5 Glucosa

Se realizó la determinación de la concentración de glucosa en suero según un método enzimático específico. Se basa en la oxidación de la glucosa mediante la acción de la glucosa oxidasa con producción de peróxido de hidrógeno. Como indicador colorimétrico de la reacción se utiliza la quinoneimina generada de la 4-aminoantipirina, peróxido de hidrógeno y fenol por acción de la peroxidasa. La aparición de quinoneimina puede monitorizarse a 510 nm como un incremento de absorbancia proporcional a la concentración de glucosa.

Se consideran niveles basales normales de glucosa en sangre los que se sitúan entre 70-110 mg/dl (SEMFYC, 2006).

3.8 Análisis genéticos. Extracción de ADN y polimorfismos

Para el análisis genético de las muestras recopiladas se procedió inicialmente a la extracción de ADN a partir de las muestras de sangre fresca obtenidas de los participantes, salvo en los casos en los que la concentración de ADN obtenida no era la óptima y se procedía a una segunda extracción a partir de una alícuota de sangre congelada a -80°C. Posteriormente, se realizó el estudio de los polimorfismos de interés mediante la técnica de PCR-RFLPs (Polymerase Chain Reaction-Restriction fragment length polymorphism) y de manera alternativa la técnica de discriminación alélica mediante análisis de fluorescencia con sondas TaqMan, seleccionando la técnica más óptima acorde al diseño.

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

3.8.1 Extracción de ADN

La extracción del ADN genómico de los individuos a analizar se realizó mediante dos técnicas: la purificación con fenol-cloroformo y el método automatizado mediante robot de extracción.

La técnica de purificación del ADN mediante fenol-cloroformo se realizó a partir de 3-5ml de sangre total siguiendo el método descrito por Miller et al (Ordovás JM et al, 1987; Tilzer L et al, 1989). Es un método manual que consiste en la obtención de ADN a partir de leucocitos de sangre periférica. Brevemente, en un primer paso se lisan los hematíes con una solución hipotónica. A continuación, se utiliza una solución detergente para romper las membranas de los leucocitos y liberar el ADN. Por último, se purifica el ADN con una mezcla fenol-cloroformo y se precipita con acetato amónico 10M y etanol al 70%. El ADN obtenido se resuspende en tampón TE (Tris EDTA) y se guarda a 4°C. Esta técnica se utiliza con muestras de sangre total fresca, aunque también puede obtenerse ADN a partir de muestras de buffy-coat.

El método automatizado se realizó con el robot MagNA Pure Compact Instrument de la casa comercial Roche. El robot está preparado para procesar de 1 a 8 muestras en paralelo al mismo tiempo, e integra la tecnología necesaria para la purificación de ácidos nucleicos de manera automatizada. La extracción se realiza en combinación con unos kits que contienen todos los componentes ya optimizados necesarios para llevar a cabo el aislamiento de ADN, suministrados también por Roche. Las muestras pueden proceder de sangre fresca, congelada o buffy-coat.

3.8.2 Análisis de polimorfismos en los genes de estudio

A partir de las muestras de ADN genómico obtenidas se procedió al genotipado de los polimorfismos de interés. Así, los polimorfismos seleccionados para su análisis en el presente estudio fueron: -514 C/T (rs1800588) en el gen de la LIPC, TaqIB en el gen de la CETP, -2548 G/A (rs7799039) en el gen LEP, Q223R (rs1137101) en el gen RLEP, Pro12Ala (rs1801282) en el gen PPAR γ , Gly482Ser (+1564 G/A) en el gen PGC1 α y -11391 G/A (rs17300539) en el gen ADIPOQ, analizados mediante la técnica de PCR-RFLPs; mientras que los polimorfismos rs7903146 (C/T) en el gen TCF7L2, rs9939609 (T/A) en el gen FTO y rs17782313 (T/C) en el gen MC4R, se analizaron mediante discriminación alélica con sondas TaqMan.

3.8.2.1 Estudio de polimorfismos mediante PCR-RFLP

La técnica de la PCR-RFLP es una técnica clásica para determinar el genotipo concreto de un individuo para el polimorfismo objeto de estudio a partir de una muestra de ADN. Se basa en la realización de una PCR a las muestras de interés con el fin de amplificar de manera exponencial un fragmento de ADN que incluye la región donde se sitúa el polimorfismo a analizar. Este proceso se lleva a cabo a través una fase inicial de desnaturalización, seguido de un número de ciclos que constan de tres fases: desnaturalización del ADN, posterior hibridación de los *primers*, seguido del proceso de elongación de la cadena complementaria.

Tras finalizar los ciclos se realiza otra etapa para asegurar la extensión del amplificado y finalmente se realiza un descenso de la temperatura para la conservación del producto.

Tras finalizar la PCR se aplica la técnica de RFLP al producto obtenido, que consiste en añadir una mezcla que contiene la enzima de restricción adecuada, encargada de reconocer una secuencia específica, denominada diana de restricción, de unos 4-6 pares de bases donde se ubica el polimorfismo de interés. Así, si está presente el nucleótido que forma parte de la secuencia diana, la enzima de restricción podrá reconocerlo y por tanto producir un corte en dicho fragmento; en cambio, si está presente el nucleótido que cambia la secuencia y no es reconocida por la enzima de restricción no se cortará el fragmento de ADN. Este hecho produce un patrón de bandas específico en función del nucleótido que esté presente en cada muestra. Por ello, para la visualización de dichas bandas, los productos de la digestión son sometidos a electroforesis en gel de agarosa, permitiendo el desplazamiento de las bandas al aplicar una diferencia de potencial eléctrico que permite desplazar los fragmentos a través del gel en función de su tamaño. Posteriormente, el gel de agarosa es sometido a tinción con bromuro de etidio el cual se intercala en las moléculas de ADN emitiendo fluorescencia cuando se ilumina con luz ultravioleta, permitiendo la visualización del patrón de bandas de cada muestra, lo que consigue la determinación del genotipo en cada una de ellas.

La amplificación mediante esta técnica se realizó en los genes: LIPC, CETP, LEP, RLEP, PPAR γ , PGC1 α y ADIPOQ. Todas las amplificaciones se efectuaron en un volumen de 50 μ l (para 300 y 600 ng de ADN de la muestra) y la mezcla de reacción que se utilizó fue: 1 pg de dNTP's, 25 pg de Mg 2 Cl, 2pg de cada primer y 2.5 U de Taq Polimerasa (5U/ μ l) (Orita M et al, 1989, Glavac D et al, 1993). Las condiciones de los ciclos de amplificación para el estudio de las diferentes variantes genéticas fueron similares. En la tabla 3.6, se muestra el polimorfismo analizado en cada gen, la pareja de *primers* utilizados, la temperatura de anillamiento, el número de ciclos y el tamaño del amplificado mediante la PCR de los diferentes fragmentos de ADN de los genes estudiados mediante la técnica de PCR-RFLP.

Los *primers* necesarios para la amplificación del polimorfismo del gen ADIPOQ mediante esta técnica se diseñaron con el programa informático Primer3 (*Howard Hughes Medical Institute and National Institutes of Health, National Human Genome Research Institute*). Posteriormente, los *primers* seleccionados se alineaban en la base de datos del NCBI utilizando la herramienta BLAST para verificar que hibridaban en la zona de interés (*National Centre for Biotechnology Information*).

Tabla 3.6. Polimorfismos analizados, secuencia de oligonucleótidos, ciclos de amplificación, temperatura de anillamiento y tamaño esperado de los fragmentos de ADN amplificados mediante PCR

Gen	Polimorfismo	Secuencia de oligonucleótidos	NºCiclos	Tª anillamiento	Tamaño
LIPC	-514C/T (rs1800588)	TCTAGGATCACCTCTCAATGGGTCA GGTGGCTTCCACGTGGCTGCCTAAG	35	68°C	285 pb
CETP	TaqIB (rs708272)	CACTAGCCCAGAGAGAGGAGTGCC CTGAGCCCAGCCGCACACTAAC	29	60°C	535 pb
LEP	-2548G/A (rs7799039)	AAAGCAAAGACAGGCATAAAAA AAACTCAACGACACTCTCCTT	30	50°C	242 pb
RLEP	Q223R (rs1137101)	TGAACTGACATTAGAGGTGAC TACGCCTCCCTGCGCCACTACCTCA	40	55°C	368 pb
PPAR γ	Pro12Ala (rs1801282)	TCTGGGAGATTCTCCTATTGGC CTGGAAGACAACACTACAAGAG	30	50°C	154 pb
PGC1 α	G482S +1564G/A (rs8192678)	GAGCCGAGCTGAACAAGCAC GGAGACACATTGAACAATGAATAGGATTG	35	54°C	239 pb
ADIPOQ	-11391 G/A (rs17300539)	GCTCTGTGTGGACTGTGGAG GAGCCTGTTTTTCCAGTTCC	39	64,2°C	372 pb

A continuación se detallan las condiciones concretas de la reacción de PCR para cada polimorfismo:

Para el polimorfismo del gen LIPC, después de una desnaturalización inicial a 95°C durante 3 minutos, se realizaron 35 ciclos con el siguiente protocolo: 1 minuto a 95°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento (68°C) y 30 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 5 minutos (Zambón A et al, 1998; Deeb SS et al, 2000).

Para el polimorfismo de la CETP, después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 4 minutos, se realizaron 29 ciclos con el siguiente protocolo: 30 segundos a 94°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento y 40 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 5 minutos (Agerholm-Larsen B et al, 2000; Noone E et al, 2000; Ordovas JM et al, 2000).

Para el polimorfismo del gen LEP, después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 5 minutos, se realizaron 30 ciclos con el siguiente protocolo: 45 segundos a 94°C, 45 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento (50°C) y 45 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 7 minutos (Le Stunff C et al, 2000; Mammès O et al, 2000).

Para el polimorfismo del RLEP, después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 6 minutos, se realizaron 40 ciclos con el siguiente protocolo: 30 segundos a 94°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento (55°C) y 30 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 5 minutos (Gotoda T et al, 1997).

Para el polimorfismo del PPAR γ , después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 5 minutos, se realizaron 30 ciclos con el siguiente protocolo: 45 segundos a 94°C, 45 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento (50°C) y 45 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 7 minutos (Mori H et al, 2001; Lindi V et al, 2003).

Para el polimorfismo del PGC1 α , después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 5 minutos, se realizaron 35 ciclos con el siguiente protocolo: 30 segundos a 94°C, 30 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento (54°C) y 30 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 5 minutos (Ek et al, 2001; Esterbauer H et al, 2002).

Para el polimorfismo del gen ADIPOQ, después de una desnaturalización inicial a 94°C durante 6 minutos, se realizaron 40 ciclos con el siguiente protocolo: 45 segundos a 94°C, 45 segundos a la correspondiente temperatura de anillamiento (64,2°C) y 45 segundos a 72°C. Para la extensión del amplificado se utilizó una temperatura de 72°C durante 5 minutos.

Tras la obtención de los productos de PCR se procedía al protocolo de digestión para llevar a cabo la técnica de RFLP. Para ello, los productos amplificados para cada una de las variantes genéticas estudiadas fueron sometidos a digestión con la correspondiente enzima de digestión durante el tiempo y las condiciones adecuadas siguiendo las indicaciones del fabricante para cada enzima. En la tabla 3.7, se indica para cada polimorfismo la enzima que se utilizó para la detección de la variante, la secuencia de reconocimiento de la enzima y los fragmentos que se originaban.

Tabla 3.7. Enzimas utilizadas, secuencia de corte y fragmentos obtenidos tras la digestión del producto de amplificación para el cribado de las variantes en los genes de interés

Gen y variante analizada	Enzima	Secuencia de Corte	Fragmentos
LIPC -514 C/T	HspI	G↓CGTC	Alelo C: 285 pb Alelo T : 215 pb, 70 pb
CETP TaqIB	TaqI	T↓CGA	Alelo B1: 361 pb, 174 pb Alelo B2: 535 pb
LEP -2548 G/A	HhAI	GCG↓C	Alelo A: 242 pb Alelo G: 181 pb, 123 pb
RLEP Q223R	MspI	C↓CGG	Alelo Q: 368 pb Alelo R: 245 pb, 123 pb
PPAR γ Pro12Ala	HhaI	GCG↓C	Alelo Ala: 134 pb, 20 pb Alelo Pro: 154 pb
PGC1 α G482S	MspI	C↓CGG	Alelo S: 239 pb Alelo G: 172 pb, 67 pb
ADIPOQ -11391 G/A	MspI	C↓CGG	Alelo G: 205 pb, 167 pb Alelo A: 372 pb

Posteriormente, a los fragmentos obtenidos tras el proceso de digestión se les añade 2 μ L de una mezcla a partes iguales de glicerina, que ayuda a que la muestra se deposite en el fondo del pocillo incrustado en el gel, y azul de bromofenol, que permite visualizar el avance de las muestras al aplicar la diferencia de potencial eléctrico. Así, las muestras ya preparadas son sometidas a electroforesis en geles horizontales de agarosa al 2% en 1X TAE para CETP, en geles al 2,5% para LIPC, LEP, RLEP y ADIPOQ y para los productos del PGC1 α en geles al 3% y en geles al 4% para PPAR γ . Finalmente, el ADN se visualizaba mediante tinción con bromuro de etidio y exposición a luz UV (figura 3.2). El tamaño del fragmento obtenido se visualizaba por comparación con el marcador XIII. Así, según el patrón de bandas obtenido se determinó el genotipo de cada individuo para cada polimorfismo.

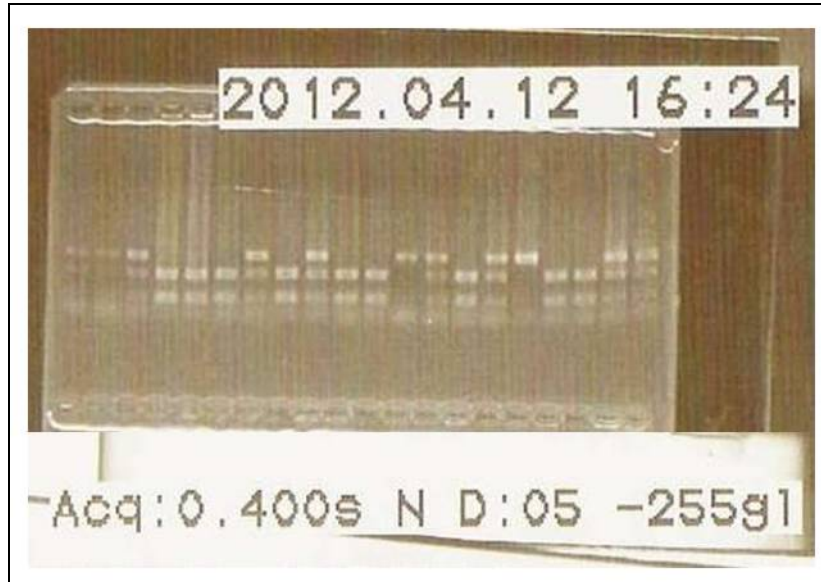


Figura 3.2. Electroforesis en gel de agarosa, tinción con bromuro de etidio y visualización con luz UV de los RFLPs

Para cada polimorfismo, cada individuo fue clasificado como homocigoto salvaje, heterocigoto u homocigoto mutado en función de los resultados obtenidos con la técnica de PCR-RFLP. Las lecturas se realizaron por dos observadores independientemente repitiendo las discrepancias.

3.8.2.2 Estudio de polimorfismos mediante discriminación alélica con sondas TaqMan

El análisis de genotipado mediante reacción de PCR a tiempo real lo realizamos utilizando sondas Taqman fluorescentes específicas para cada alelo del SNP. 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 la reacción en cadena de la polimerasa. Esta sonda presenta un fluorocromo unido en el extremo 5' o *reporter* (FAM_{TM}, o VIC_{TM}) y otro unido en el extremo 3' o *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 de Förster o transferencia de energía de resonancia fluorescente) que se traduce en la anulación de la fluorescencia de la sonda (Didenko VV et al, 2001). Si la secuencia de DNA 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 la plataforma de detección. 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 proporcional a la cantidad de producto generado.

Así, se diseña una sonda Taqman con la secuencia que correspondería al alelo Y unido a un fluorocromo (FAMTM o VICTM), y otra sonda con la secuencia que correspondería al alelo X (FAMTM o VICTM). 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. En la siguiente figura se representa el mecanismo de funcionamiento de este sistema (figura 3.3): cada sonda, unida a un fluorocromo diferente, se une de manera específica a su secuencia complementaria. La polimerasa gracias a su actividad 5' exonucleasa permite la liberación del fluorocromo de la sonda unida y se produce la liberación de fluorescencia la cual es captada por la plataforma de detección (Livak KJ et al, 1995).

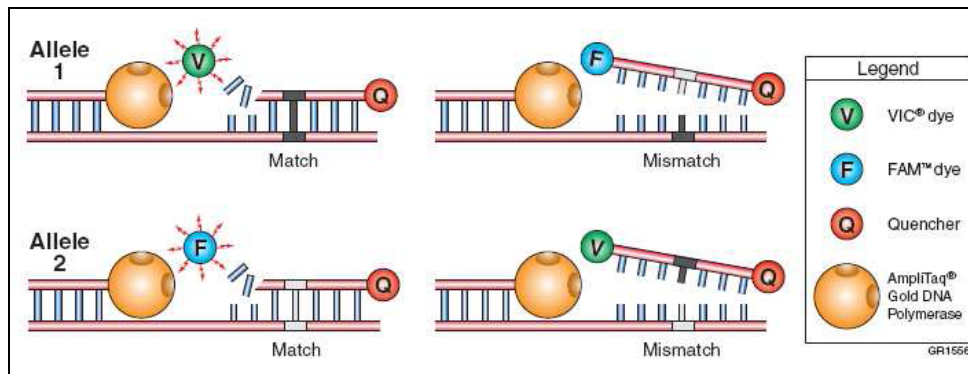


Figura 3.3. Imagen que muestra el mecanismo de funcionamiento de una sonda TaqMan.

Para hacer la determinación del genotipo se utilizó la plataforma 7900HT Fast Real-Time PCR de Applied Biosystems. Para hacer la determinación del genotipo se clasifica las muestras en función de la fluorescencia presentada, así: se considera homocigoto para un alelo si sólo presenta la fluorescencia de VIC, homocigoto para el otro alelo si sólo presentaba la fluorescencia de FAM, y heterocigoto si mostraba ambas fluorescencias.

Mediante esta técnica se analizaron los polimorfismos de los genes: TCF7L2, FTO y MC4R. Para cada polimorfismo se utilizaron soluciones prediseñadas por Applied Biosystem, las *TaqMan SNP Genotyping Assay*, que contienen la pareja de cebadores para la reacción de amplificación y las sondas

TaqMan específicas para cada uno de los polimorfismos. Estas soluciones específicas para el análisis de los polimorfismos de interés fueron:

rs7903146 del gen TCF7L2 → C_29347861_10
rs9939609 del gen FTO → C_30090620_10
rs17782313 del gen MC4R → C_32667060_10

La mezcla de PCR a tiempo real se prepara para el desarrollo de un protocolo estándar propuesto por Applied Biosystems, para un volumen final de reacción de 5 µl. La mezcla de reacción está compuesta por: 2,5 µL de *TaqMan Genotyping Master Mix (2x)*, 0,125 µL *TaqMan SNP Genotyping Assay*, 0,5 µL de ADN (25 ng/µL) y 1,875 µL de agua bidestilada. Las reacciones se llevan a cabo en una placa de 384 pocillos (Microamp® Optical 384-well Reaction Plate, Applied Biosystems). En todos los casos se realizaron siempre controles de calidad incluyendo un 10% de muestras de repetición para averiguar las concordancias, así como patrones y blancos en cada placa.

Una vez cargada toda la placa se cubre con un adhesivo y se coloca en el bloque térmico de la plataforma de detección de Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR. Tras la carga se realiza el proceso de amplificación. Las condiciones de PCR a tiempo real según el protocolo estándar son las siguientes:

10 minutos a 95°C → x 1 ciclo
15 segundos a 92°C } x 40 ciclos
1 minuto a 60°C }

Tras la amplificación se procede a la discriminación alélica de cada una de las muestras mediante el software del sistema de detección 7900HT Fast Real-Time PCR (SDS 2.3), que clasifica las muestras según el tipo de fluorescencia emitida en cada pocillo, permitiendo discernir el genotipo de cada una de las muestras analizadas (figura 3.4). Según la fluorescencia que detecta el software de detección SDS 2.3., se agrupan las muestras en homocigotos para el alelo Y, heterocigotos (alelo X e Y) y homocigotos para el alelo X. Los blancos y las muestras donde no hay ADN se clasifican como indeterminados (NTC= No Template Control).

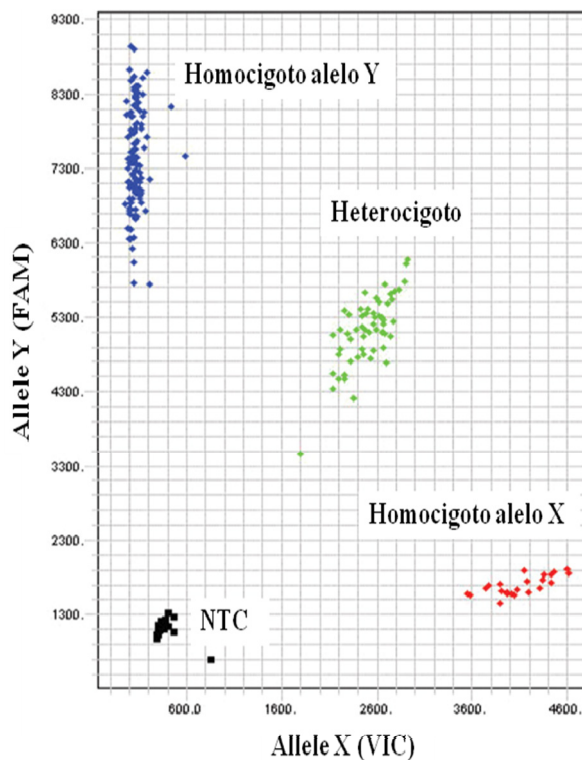


Figura 3.4. Gráfico que ofrece el software de detección SDS 2.3.

3.8.3 Reactivos e infraestructura utilizada

Los reactivos así como la infraestructura utilizada proceden de las siguientes casas comerciales: Amersham International, Amersham, Bucks, Reino Unido. Applied Biosystems, Foster City, CA, Estados Unidos. Beckman Instruments INC., Palo Alto, CA, Estados Unidos. Becton-Dickinson Vacutainer Systems, Franklin Lakes, NJ, Estados Unidos. BlueMarine, Serva Electrophoresis, Heidelberg, Alemania. Bio-Rad Laboratories, Richmond, CA, Estados Unidos. Boehringer, Mannheim, Alemania. Clinical Chemistry System, Japón. Gibco BRL - Life Technologies, Paisley, Escocia. Heraeus Sepatech, Osterode, Alemania. Hewlett Packard, Palo Alto, CA, Estados Unidos. IZASA S.A. División Bioquímica, Barcelona, España. Merck, Darmstadt, Alemania. Millipore Corporation, Bedford, MA, Estados Unidos. New England Biolabs, Beverly, MA, Estados Unidos. OWL Scientific Inc., Woburn, MA, Estados Unidos. Panreac, Barcelona, España. Perkin Elmer, Buckinghamshire, Reino Unido. Pharmacia Biotech, Sollentuna, Suecia. Polaroid, St. Albans, Reino Unido. Promega Corp., Madison, WI, Estados Unidos. Pronadisa, Madrid, España. Riedel-de Haën, Seelze, Alemania. Roche

Diagnostics, Mannheim, Alemania. Sigma Chemical Co., St Louis, MO, Estados Unidos. Whatman International Ltd., Maidstone, Reino Unido.

Para la extracción de ADN mediante la técnica clásica se utilizó fenol-cloroformo, acetato amónico 10M y etanol al 70%, y el kit MagnaPure Compact Nucleic Acid Isolation Kit (Roche diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) para la extracción con MagNA Pure Compact de Roche.

En el análisis genético, para la amplificación de los fragmentos de ADN mediante la técnica de PCR-RFLP se utilizaron oligonucleótidos sintetizados por Pharmacia Biotech, Taq polimerasa de la casa comercial Promega, dNTP's procedentes de Boehringer Mannheim y MgCl₂ 25mM de Promega. Las distintas enzimas de restricción utilizadas procedían de la casa comercial Promega o New England Biolabs. La PCR se realizó en un termociclador Eppendorf Mastercycler. Para las electroforesis horizontales en geles de agarosa se utilizaron aparatos de la casa comercial BlueMarine. La agarosa para la realización de los geles para la electroforesis horizontal fue de Pronadisa, y el TAE (tris-acetato-EDTA) de Gibco BRL. El marcador de pares de bases que se utilizó fue el XIII de la casa Boehringer Mannheim. Para la visualización del patrón de bandas en los geles de agarosa se utilizó un sistema transiluminador de National Electronics M900X. La impresión de las fotografías de dichos geles se realizó con un sistema fotográfico de Mitsubishi P91. El resto de aparatos (centrífugas de mesas, estufas, baños, balanzas, transiluminador, cámara fotográfica y micropipetas) fueron los de uso estándar en un laboratorio.

Para el análisis del genotipo mediante discriminación alélica se utilizó las soluciones prediseñadas por Applied Biosystem, las TaqMan SNP Genotyping Assay. Esta solución se acompañaba de TaqMan Genotyping Master Mix para la realización de la PCR, dispensada en placas de 384 pocillos (Microamp® Optical 384-well Reaction Plate) y cubierta por un film adhesivo (MicroAmp® Optical Adhesive Film) procedentes todos ellos de Applied Biosystem. La PCR a tiempo real y la posterior discriminación alélica se realizó en la plataforma 7900HT Fast Real-Time PCR, mediante el software SDS (Sequence Detection System) 2.3, también de Applied Biosystem.

3.9 Análisis estadístico

Se creó una base de datos con el paquete estadístico SPSS, versión 15.0 para Windows, donde se recogieron todas las variables incluidas en el cuestionario, así como las variables analíticas obtenidas. Antes de proceder al análisis estadístico, se efectuó una depuración de los datos, con el fin de corregir posibles errores de transcripción. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS mencionado.

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

Entre los estadísticos descriptivos, se calcularon las medidas de tendencia central (media y mediana), medidas de dispersión (desviación típica, rango y coeficiente de variación), y medidas de forma (asimetría y apuntamiento) para variables cuantitativas, así como las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Los datos obtenidos en cada uno de los estudios de los genes seleccionados se analizaron de acuerdo con las hipótesis correspondientes elaboradas para cada uno de ellos. Las frecuencias alélicas para cada variante, proporciones relativas de los diferentes alelos de un gen, fueron obtenidas mediante conteo. 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. Si la distribución no resultó normal, se efectuaron transformaciones matemáticas (logarítmicas) en la variable original.

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

La comparación de las distribuciones de las frecuencias se realizó con el test del Chi cuadrado de Pearson. Cuando las frecuencias esperadas fueron inferiores a cinco, se utilizó el test de Fischer o el de Montecarlo en tablas 2 x 4. El test del Chi-cuadrado también se aplicó para investigar si las frecuencias de los genotipos estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Para el control de la influencia de posibles variables de confusión se emplearon métodos multivariantes. Así, para la comparación de medias de 2 o más grupos apareados con ajuste multivariante, se empleó el ANOVA de medidas repetidas. En el modelado estadístico de las interacciones gen*dieta como determinantes de la respuesta también se utilizó la técnica de las medidas repetidas, incorporando en el modelo términos de interacción y control por confundidores. Los modelos de interacción se utilizaron de manera jerárquica y respondiendo al principio de parsimonia. Para comprobar la hipótesis nula de no

asociación entre los genotipos de los genes estudiados y los niveles de lípidos en sangre, glucemia e IMC, controlando por una o más variables confusoras se utilizó el análisis de regresión múltiple con variables “dummy” para términos categóricos y de interacción. El grado de asociación entre dos variables continuas se estimó mediante técnicas de regresión lineal simple y múltiple incluyendo el control de potenciales variables de confusión. La interacción entre dos variables se estimó mediante el cálculo de la significación estadística del término de interacción en un modelo jerárquico. En todos los modelos ajustados se verificó siempre que se cumplieran los requisitos previos aplicando los test de control correspondientes. Además, este modelado estadístico estuvo siempre presidido por el principio de parsimonia.

3.9.1 Ley de Hardy-Weinberg

Antes de realizar los análisis estadísticos y para evitar sesgos, se comprobó que se cumplía la Ley de Hardy-Weinberg para cada polimorfismo. Un muestreo de individuos de una población proporciona números absolutos de genotipos, que pueden convertirse en frecuencias relativas al dividirlos entre el número total de observaciones. Por otra parte, basándonos en las frecuencias genotípicas observadas, pueden determinarse las frecuencias génicas o también llamadas alélicas, teniendo en cuenta que cada genotipo autosómico tiene dos alelos. Por ejemplo, si en una población tenemos los genotipos A/A, A/B y B/B, las frecuencias alélicas observadas serán:

$$p = (2 A/A + A/B)/2n \qquad q = (2 B/B + A/B)/2n$$

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

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

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

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

Se dice que una población que muestra las características básicas de la ley de Hardy-Weinberg se halla en equilibrio de Hardy-Weinberg. La prueba estadística que se emplea para la comparación de las frecuencias observada y esperadas de los genotipos diferentes es el test de Ji cuadrado (χ^2). Según los

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

La ley de Hardy-Weinberg supone las siguientes condiciones:

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

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

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

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

Para el cálculo del equilibrio de Hardy-Weinberg se ha utilizado el programa *LINKUTYL* (Rockefeller Linkage, 2004) y el programa Arlequín (Arlequín, 2004).

4

RESULTADOS

4.1 Características generales de la muestra estudiada

En esta sección se desarrollan las características generales de la población estudiada, en cuanto a datos tales como la edad, sexo, origen geográfico, nivel de estudios, ocupación profesional y el estado civil. También se reflejan otras características de la muestra como el número de hijos, el nivel de estrés laboral y de la vida cotidiana, y en las mujeres la edad de aparición de la menarquia y la menopausia. Además, se exponen las características basales de la muestra en cuanto a parámetros antropométricos, de composición corporal y bioquímicos. Se han detallado los antecedentes clínicos personales y familiares, el consumo de fármacos y datos referentes al hábito de fumar o de hacer ejercicio. Asimismo, se muestran los hábitos en cuanto al consumo de alcohol y las características de la dieta habitual.

4.1.1. Características sociodemográficas

4.1.1.1 Sexo y edad

Se ha estudiado a 168 individuos de los cuales 44 eran hombres y 124 mujeres. La media de edad global de la muestra estudiada fue de 47,43 años (DT 10,29). La media de edad en los hombres ($50,95 \pm 9,96$ años) fue ligeramente superior que la de las mujeres ($46,18 \pm 10,15$ años), alcanzando esta diferencia la significación estadística ($p=0,008$). El rango de edad fue de 23-74 años (32-74 años en los hombres y 23-73 años en las mujeres).

4.1.1.2 Origen geográfico

La mayoría de la población pertenecía originariamente a la Comunidad Valenciana, en segundo lugar a la Comunidad de Madrid y en tercer lugar, por igual a Cataluña, Andalucía, y Castilla y León.

El resto de procedencias se reparten entre las demás Comunidades y Regiones, así como un 8% de población procedente de fuera de España (Francia, Bélgica, Alemania,

Austria, Marruecos, Méjico, Brasil y Venezuela). En la figura 4.1 se muestra el origen según el lugar de nacimiento.

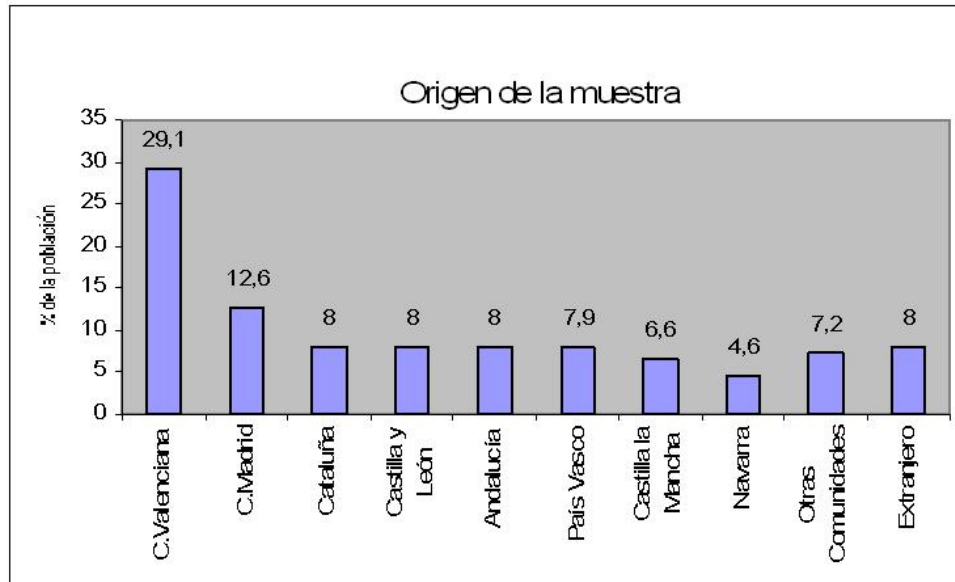


Figura 4.1. Origen geográfico según el lugar de nacimiento

4.1.1.3 Nivel de estudios

Respecto al nivel de estudios, tal y como se muestra en la figura 4.2, el 29,1% realizó Bachiller, un 27,2% había terminado una Diplomatura o una Ingeniería Técnica, el 22,5% tenía estudios primarios, un 11,9% había realizado una Licenciatura, y el 9,3% no sabía leer, ni escribir. Las diferencias entre sexos no fueron estadísticamente significativas ($p=0,267$).

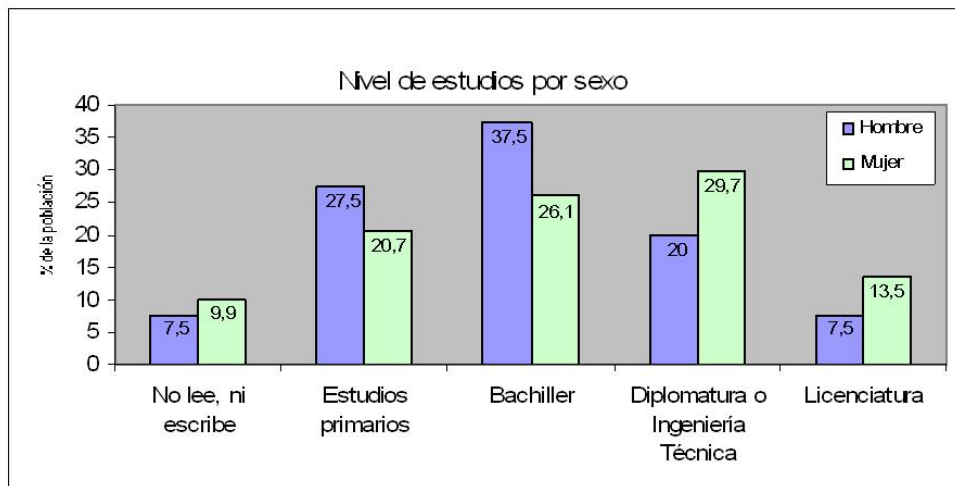


Figura 4.2. Nivel de estudios, según sexo

4.1.1.4 Ocupación profesional

Respecto al puesto de trabajo de los participantes del estudio, destacó el grupo de Científicos e Intelectuales con el 33,9% de la población, el 18,8% era de técnicos de apoyo, el 12,5% estaba dedicados al sector servicios, el 8,9% era administrativos y el 6,3% estaba jubilado. Tan sólo el 0,9% estaba en paro. El resto de participantes se distribuía entre directivos de empresa, amas de casa, agricultores y personas con otros trabajos no cualificados (figura 4.3).

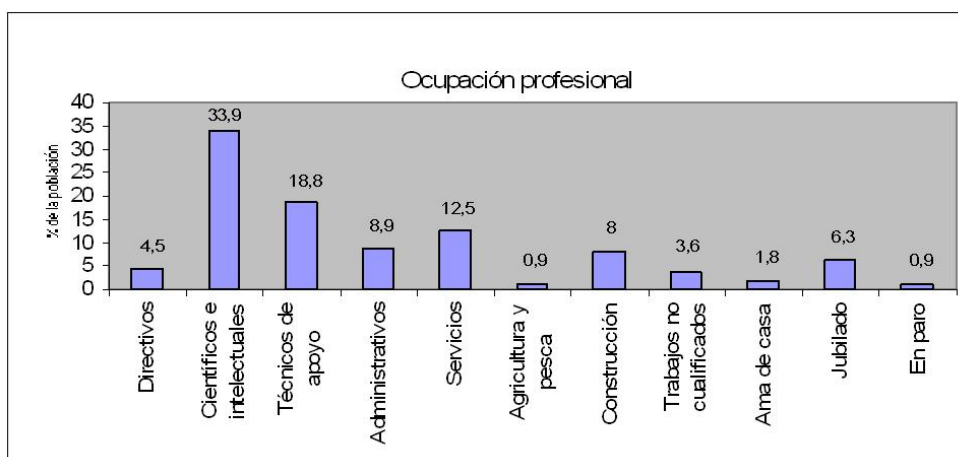


Figura 4.3. Ocupación profesional

En cuanto a la distribución por sexos (figura 4.4), tanto hombres como mujeres trabajaban mayoritariamente en el sector de científicos e intelectuales. En segundo lugar las mujeres trabajaban en el sector de técnicos de apoyo, mientras que los hombres trabajaban en la construcción, donde predominaban claramente sobre las mujeres. Sólo había mujeres en paro, amas de casa, administrativas, así como en el sector de la agricultura. Había más hombres jubilados que mujeres. Las diferencias entre sexos no fueron estadísticamente significativas ($p=0,02$).

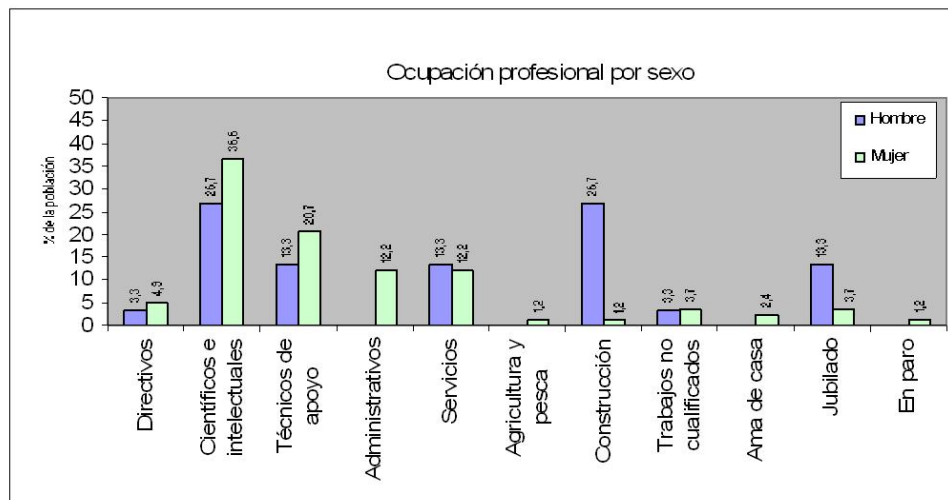


Figura 4.4. Ocupación profesional según sexo

4.1.1.5 Estado civil

Tal y como se observa en la figura 4.5, un 36,5% de la población estaban solteros, había un 31,3% de casados, un 25,2% de divorciados o separados y un 7% de viudos.

No había grandes diferencias entre sexos, salvo en el grupo de los viudos, donde predominaban las mujeres. No se encontró significación estadística en estas diferencias ($p=0,699$).

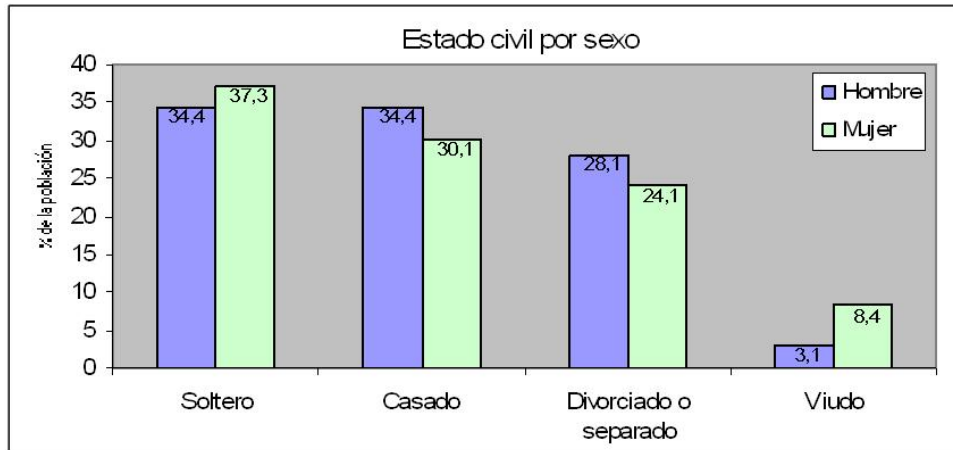


Figura 4.5. Estado civil según sexo

El 50,4% de la muestra vivía acompañado. Había más mujeres que vivían solas que hombres (53% de las mujeres y el 43,8% de los hombres), ($p=0,411$).

4.1.2 Otras características de la muestra

4.1.2.1 Número de hijos

La mayor parte de la población estudiada (46,5%) no tenía hijos, un 17,5% tenía un hijo, un 27,2% tenía dos hijos y un 6,1% tenía 3 hijos. El 2,7% restante tenía cuatro o más hijos, ($p=498$).

En la muestra, la media de número de hijos fue de 1,04 por persona (DT 1,23), con un mínimo de ningún hijo y un máximo de 7 hijos (en esta situación sólo se encontraba un individuo), ($p=0,695$).

4.1.2.2 Nivel de estrés laboral y en la vida cotidiana

Medido con una escala del 1 al 5, donde 1 refleja el mínimo nivel de estrés y 5 el máximo, la media del estrés que producía el trabajo era de 3,0 (DT 1,11). En el grupo de los hombres era de una media de 3,0 (DT 1,07) y en el las mujeres de 3,0 (DT 1,13), ($p=1,00$).

La media del estrés que producía la vida cotidiana fue 2,78 (DT 1,06); en los hombres era de una media de 2,80 (DT 0,83) y en las mujeres de 2,77 (DT 1,14), ($p=0,905$).

4.1.2.3 Menarquía y menopausia

La edad media de aparición de la menarquía en el grupo de mujeres de la muestra fue de 12,5 años (DT 1,34), con un mínimo de 10 años de edad y un máximo de 16 años.

El 44,57% de las mujeres participantes en el estudio se encontraban en el periodo hormonal de la menopausia. La edad media de aparición de la menopausia en las mujeres de la muestra fue de 47,5 años (DT 4,59), con un mínimo de 45,5 años y un máximo de 48,5 años.

4.1.3 Medidas antropométricas y de composición corporal basales

En la tabla 4.1, se presentan las medias de las variables antropométricas y de composición corporal basales de los individuos estudiados. Aunque se partió de 168 individuos, en algún caso ha sido imposible obtener los datos completos de todos ellos; por ello, en la tabla 4.1 se detalla también el número de individuos en los que se han realizado las mediciones para cada parámetro concreto, así como los mínimos y los máximos detectados.

Tabla 4.1. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal de la población

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	Hombre	43	80,37	12,86	57,70	115,40	,000
	Mujer	124	68,45	14,38	41,90	124,60	
	Total	167	71,52	14,91	41,90	124,60	
Talla (cm)	Hombre	43	173,94	6,56	155,00	190,00	,000
	Mujer	124	162,82	6,65	148,00	180,00	
	Total	167	165,68	8,21	148,00	190,00	
IMC (Kg/m ²)	Hombre	43	26,53	3,62	18,70	35,51	,392
	Mujer	124	25,82	4,93	17,90	43,11	
	Total	167	26,00	4,63	17,90	43,11	
Cintura (cm)	Hombre	43	96,52	9,20	81,00	121,00	,000
	Mujer	124	88,24	12,84	67,00	125,00	
	Total	167	90,37	12,52	67,00	125,00	
Cadera (cm)	Hombre	39	100,95	6,68	87,00	119,00	,489
	Mujer	102	102,35	11,89	55,00	140,00	
	Total	141	101,96	10,70	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	Hombre	39	,96	,05	,88	1,06	,000
	Mujer	102	,87	,08	,70	1,33	
	Total	141	,89	,09	,70	1,33	
Masa Grasa (Kg)	Hombre	23	19,22	8,59	7,60	38,90	,039
	Mujer	72	24,48	11,03	4,90	62,90	
	Total	95	23,21	10,70	4,90	62,90	
Tensión Arterial Sistólica (mmHg)	Hombre	19	124,11	17,78	103	162	,847
	Mujer	49	125,16	21,01	92	193	
	Total	68	124,87	20,03	92	193	
Tensión Arterial Diastólica (mmHg)	Hombre	19	76,79	9,05	67	106	,684
	Mujer	49	77,98	11,37	60	114	
	Total	68	77,65	10,72	60	114	

p: valor de probabilidad en la comparación entre hombres y mujeres: prueba de la t de Student

4.1.4 Medidas bioquímicas basales

En la tabla 4.2, se presentan las medias de las variables lipídicas y de glucemia basales de los individuos estudiados.

Tabla 4.2. Medias basales de las variables bioquímicas de la población

		N	Media	Desviación típica			p
					Mínimo	Máximo	
Colesterol Total (mg/dL)	Hombre	43	213,51	45,04	90,00	308,00	
	Mujer	122	201,97	44,75	112,00	353,00	
	Total	165	204,98	44,98	90,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	Hombre	40	138,79	36,62	43,00	215,00	
	Mujer	115	119,77	41,15	45,00	254,00	
	Total	155	124,68	40,78	43,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	Hombre	40	50,53	15,15	30,00	100,00	
	Mujer	115	62,29	15,35	21,00	103,00	
	Total	155	59,25	16,10	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	Hombre	43	140,74	91,77	49,00	426,00	
	Mujer	122	102,59	54,59	30,00	331,00	
	Total	165	112,53	68,10	30,00	426,00	
Ln Triglicéridos	Hombre	43	4,79	,55	3,89	6,05	
	Mujer	122	4,51	,49	3,40	5,80	
	Total	165	4,58	,52	3,40	6,05	
Glucosa (mg/dL)	Hombre	41	94,29	21,96	73,00	210,00	
	Mujer	115	90,03	13,19	62,00	186,00	
	Total	156	91,15	16,00	62,00	210,00	

p: valor de probabilidad en la comparación entre hombres y mujeres: prueba de la t de Student
Los valores correspondientes al parámetro Ln TG sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

4.1.5 Antecedentes clínicos personales

En la tabla 4.3, se refleja una serie de antecedentes clínicos personales de distintas enfermedades padecidas en la muestra, resultado del conjunto de los antecedentes clínicos actuales.

Tabla 4.3. Antecedentes clínicos en el presente

Afección	Global (n = 157) %	Hombres (n = 41) %	Mujeres (n = 116) %	p
Hipertensión arterial	10,8	29,3	4,3	<0,001
Dislipemia	14,6	24,4	11,2	0,04
Diabetes	3,8	4,9	3,4	0,495
Enf. Tiroidea	8,3	4,9	9,5	0,289
Enf. Cardíaca	2,5	2,4	2,6	0,721
Enf. Respiratoria	2,5	4,9	1,7	0,279
Enf. Digestiva	8,3	7,3	8,6	0,545
Enf. Neurológica	1,3	0	1,3	0,545
Enf. Ginecológica	2,5	0	3,4	0,294
Cáncer	1,9	4,9	0,9	0,167
Enf. Osteoarticular	12,7	17,1	11,2	0,238
Enf. Psicológica	10,2	7,3	11,2	0,355

p: valor de probabilidad en la comparación entre hombres y mujeres; prueba del χ^2

En la tabla 4.4, se refleja una serie de antecedentes clínicos personales de distintas enfermedades padecidas en la muestra, resultado del conjunto de los antecedentes clínicos pasados o resueltos.

Tabla 4.4. Antecedentes clínicos pasados o resueltos

Afección	Global (n = 157) %	Hombres (n = 41) %	Mujeres (n = 116) %	P
Hipertensión arterial	10,2	29,3	3,4	<0,001
Dislipemia	9,6	19,5	6,0	0,017
Diabetes	2,5	4,9	1,7	0,279
Enf. Tiroidea	7,0	0	9,5	0,031
Enf. Cardíaca	4,5	9,8	2,6	0,077
Enf. Respiratoria	2,5	4,9	1,7	0,279
Enf. Digestiva	8,9	9,8	8,6	0,522
Enf. Neurológica	0,6	0	0,6	0,739
Enf. Ginecológica	8,3	0	10,3	0,023
Cáncer	7,0	7,3	6,9	0,585
Enf. Osteoarticular	11,5	14,6	10,3	0,315
Enf. Psicológica	2,5	0	3,4	0,294

p: valor de probabilidad en la comparación entre hombres y mujeres; prueba del χ^2

En la tabla 4.5, se refleja una serie de antecedentes clínicos personales de distintas enfermedades padecidas en la muestra, resultado del conjunto de los antecedentes clínicos actuales y de los antecedentes clínicos pasados o resueltos.

Tabla 4.5. Antecedentes clínicos en conjunto (pasados y en el presente)

Afección	Global (n = 157) %	Hombres (n = 41) %	Mujeres (n = 116) %	P
Hipertensión arterial	10,8	29,3	4,3	<0,001
Dislipemia	14,6	24,4	11,2	0,040
Diabetes	3,8	4,9	3,4	0,495
Enf. Tiroidea	10,8	4,9	12,9	0,125
Enf. Cardíaca	4,5	9,8	2,6	0,077
Enf. Respiratoria	2,5	4,9	1,7	0,279
Enf. Digestiva	10,2	9,8	10,3	0,591
Enf. Neurológica	1,3	0	1,7	0,545
Enf. Ginecológica	9,6	0	12,1	0,012
Cáncer	8,9	12,2	7,8	0,286
Enf. Osteoarticular	14,6	19,5	12,9	0,218
Enf. Psicológica	10,2	7,3	11,2	0,355

p: valor de probabilidad en la comparación entre hombres y mujeres; prueba del χ^2

4.1.6 Consumo de fármacos

Con respecto al consumo de medicamentos en esta muestra, se observó que el 9,3% seguía un tratamiento antihipertensivo, el 5,3% de la muestra estaba en tratamiento con fármacos hipocolesterolemiantes y un 2,6% con hipoglucemiantes.

El consumo de fármacos presentaba diferencias entre hombres y mujeres (figura 4.6). Se apreció en general un mayor consumo de estos fármacos en el grupo de los hombres, de forma significativa en el caso de los fármacos antihipertensivos ($p=0.000$), seguido de los fármacos hipocolesterolemiantes ($p=0,031$).

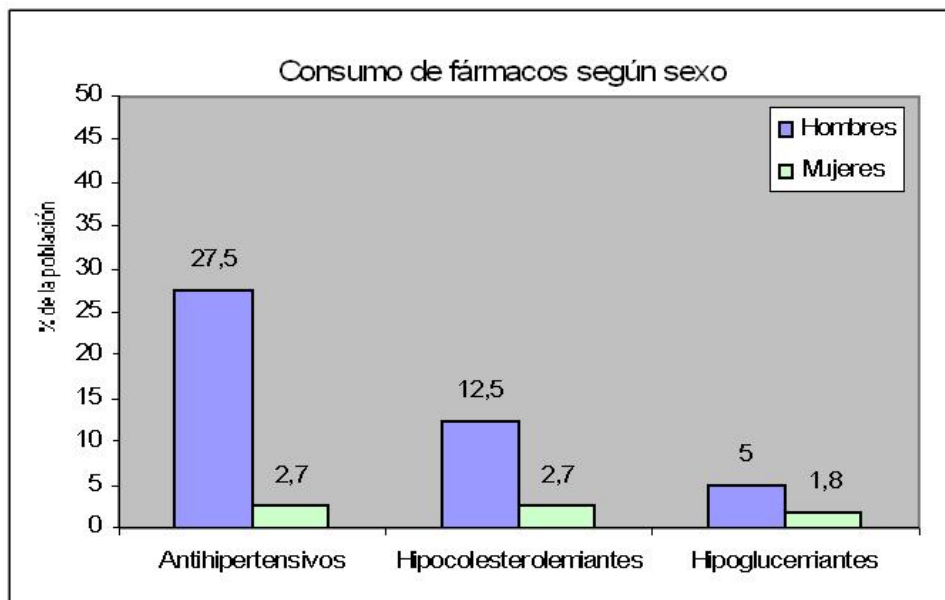


Figura 4.6. Consumo de fármacos según sexo

El tiempo de duración del tratamiento con fármacos **antihipertensivos** era de 4,35 años de media (DT 3,43), con un máximo de 10 años y un mínimo de 1 año. No se encontraron diferencias significativamente estadísticas entre sexos ($p=0,990$). La media de duración del tratamiento en los hombres fue de 4,36 años (DT 3,66), con un máximo de 10 años y un mínimo de 1 año. La media de duración del tratamiento en las mujeres fue de 4,33 años (DT 3,05), con un máximo de 7 años y un mínimo de 1 año.

El tiempo de duración del tratamiento con fármacos **hipocolesterolemiantes** era de 4,75 años de media (DT 7,83), con un máximo de 24 años y un mínimo de 1 año. No se encontraron diferencias significativamente estadísticas entre sexos ($p=0,264$). La media de

duración del tratamiento en los hombres fue de 2,20 años (DT 1,09), con un máximo de 4 años y un mínimo de 1 año. La media de duración del tratamiento en las mujeres fue de 9 años (DT 13), con un máximo de 24 años y un mínimo de 1 año.

El tiempo de duración del tratamiento con fármacos **hipoglucemiantes** era de 1,5 años de media (DT 1), con un máximo de 3 años y un mínimo de 1 año. No se encontraron diferencias significativamente estadísticas entre sexos ($p=0,423$). La media de duración del tratamiento en los hombres fue de 1 año (DT 0), con un máximo de 1 año y un mínimo de 1 año. La media de duración del tratamiento en las mujeres fue de 2 años (DT 1,41), con un máximo de 3 años y un mínimo de 1 año.

El consumo de **anticonceptivos** o **tratamiento hormonal sustitutivo** era del 8,1% de las mujeres, con una media de utilización del fármaco de 2,73 años (DT 3,29), con un mínimo de uso de 1,22 años y un máximo de 6,23 años.

4.1.7 Antecedentes clínicos familiares

Un 22,7% de la población tenía antecedentes de **hipertensión** en el padre, un 25,3% en la madre, un 5,3% en hermanos y un 6% en abuelos. No se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Tal y como se muestra en la figura 4.7, un 16% de la población tenía antecedentes de **hipercolesterolemia** en el padre, un 21% en la madre, un 8% en hermanos, un 2,7% en abuelos y un 1,3% en hijos. Se observó un mayor porcentaje de antecedentes familiares de hipercolesterolemia en las mujeres, diferencia significativa en los antecedentes maternos ($p=0,030$) y cercana a la significación ($p=0,068$) en los antecedentes paternos.

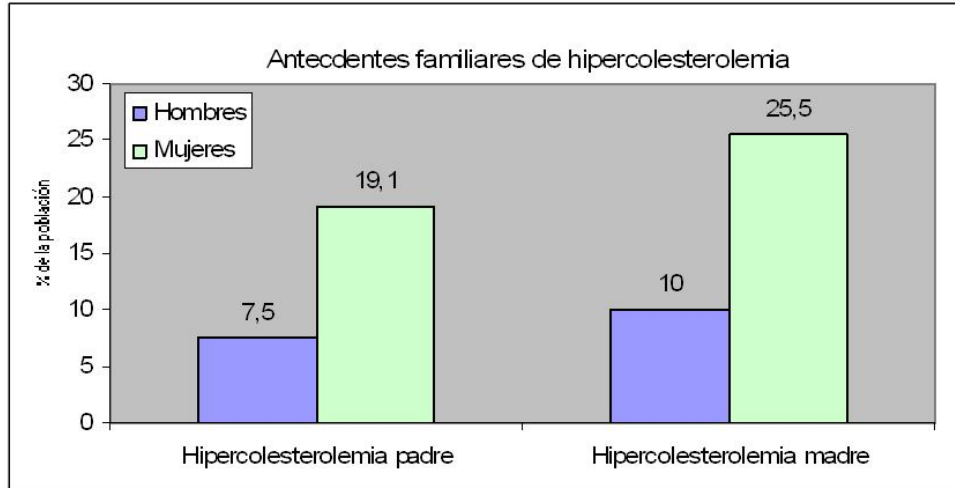


Figura 4.7. Antecedentes familiares de hipercolesterolemia, según sexo

Un 13,3% de la población tenía antecedentes de **diabetes** en el padre, un 16,7% en la madre, un 2,7% en hermanos y un 7,3% en abuelos. Tal y como se muestra en la figura 4.8, se observó un mayor porcentaje de antecedentes de diabetes paternos en el grupo de las mujeres ($p=0,049$).

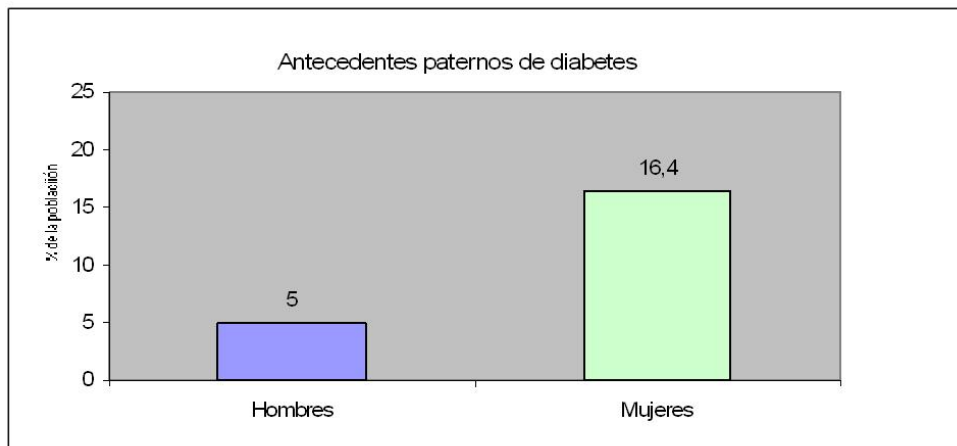


Figura 4.8. Antecedentes paternos de diabetes según sexo

Un 16,7% de la población tenía antecedentes de **cardiopatía** en el padre, un 12,7% en la madre, un 4% en hermanos, un 8,7% en abuelos y un 0,7% en hijos. No se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Un 13,3% de la población tenía antecedentes de **obesidad** en el padre, un 16,7% en la madre, un 10% en hermanos y un 4% en abuelos. No se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres.

4.1.8 Hábito tabáquico

4.1.8.1 Fumadores

- **Prevalencia de fumadores**

El 35,1% de la población reconocía ser fumador activo. Tal y como se muestra en la figura 4.9, en el grupo de los hombres, el 30,8% eran fumadores, mientras que en el grupo de las mujeres eran fumadoras el 36,7%, ($p=0,503$).

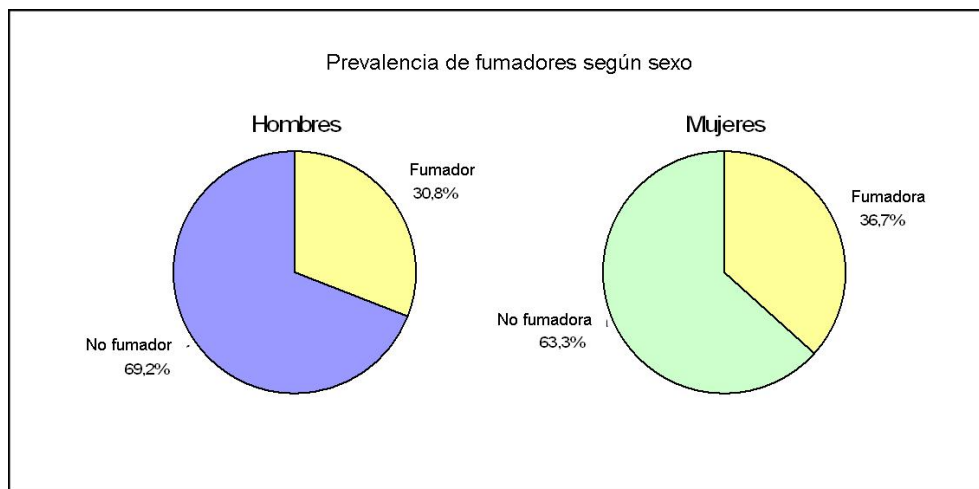


Figura 4.9. Prevalencia de fumadores según sexo

- **Consumo medio actual de cigarrillos**

Entre todos los fumadores de la muestra se obtuvo una media de consumo de 13,15 cigarrillos al día (DT 9,62), con un mínimo de 10 y un máximo de 15 cigarrillos diarios. No se apreciaron diferencias significativas entre hombres y mujeres. Tal y como se observa en la figura 4.10, en hombres la media de consumo era de 8,9 cigarrillos al día

(DT 8,92), con un mínimo de 7,4 y un máximo de 18,8, mientras que el consumo en mujeres fumadoras era de 13,16 cigarrillos al día (DT 8,92), con un mínimo de 9,9 y un máximo de 16,3 ($p=0,997$).

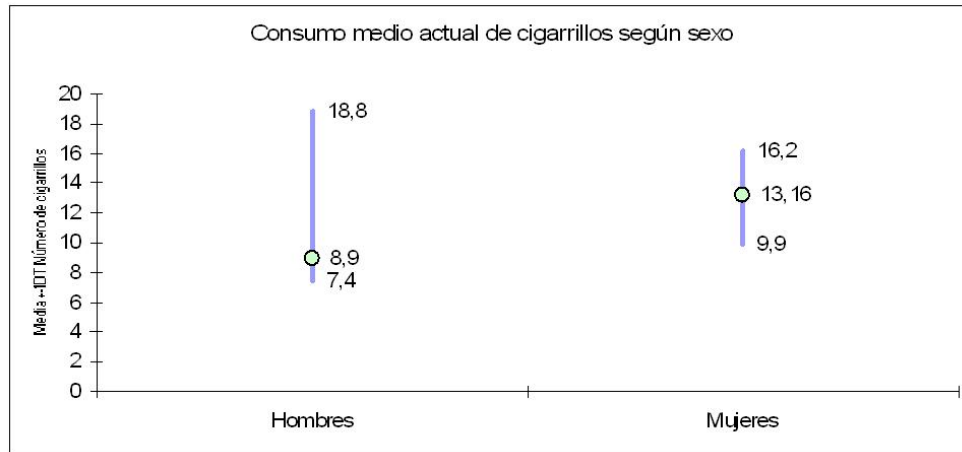


Figura 4.10. Consumo medio actual de cigarrillos, según sexo

- **Tiempo en años que fuma**

Entre los fumadores de la muestra se obtuvo una media de 21,16 años fumando (DT 11,31), con un mínimo de 1 año y un máximo de 45 años. Las diferencias entre sexos se muestran en la figura 4.11, aunque no resultaron estadísticamente significativas. En hombres se encontró una media de 25 años fumando (DT 14), con un mínimo de 2 y un máximo de 46 años. En mujeres se encontró una media de 20 años fumando (DT 10,39), con un mínimo de 1 y un máximo de 41 años ($p=0,206$).

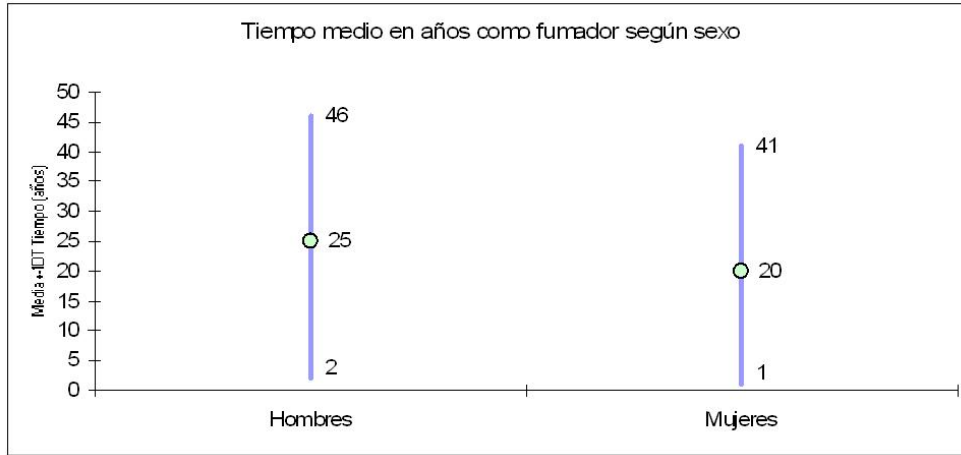


Figura 4.11. Tiempo medio en años como fumador, según sexo

4.2.6.2. Exfumadores

- Prevalencia de exfumadores

Un 52,6% de la población de no fumadores en la actualidad reconocía ser exfumador. Tal y como se observa en la figura 4.12, del grupo de los hombres no fumadores el 74,1% era exfumador y del grupo de las mujeres no fumadoras el 44,1% era exfumadora ($p=0,07$).

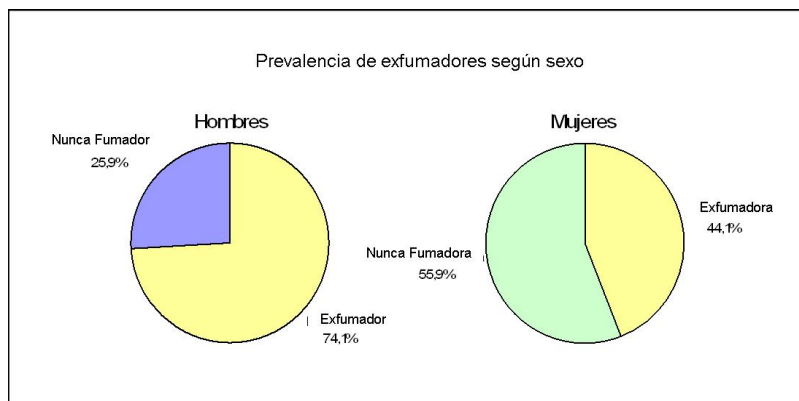


Figura 4.12. Prevalencia de exfumadores, según sexo

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

Entre todos los exfumadores de la muestra se obtuvo, como consumo en el pasado, una media de 19,38 cigarrillos al día (DT 14,88), con un mínimo de 1 y un máximo de 60 cigarrillos diarios. Las diferencias entre sexos se muestran en la figura 4.13. En el grupo de los hombres la media era de 25,8 cigarrillos al día (DT 15,88), con un mínimo de 2 y un máximo de 60 cigarrillos. En el grupo de las mujeres la media era de 15,48 cigarrillos al día (DT 12,99), con un mínimo de 1 y un máximo de 40 cigarrillos, ($p=0,13$).

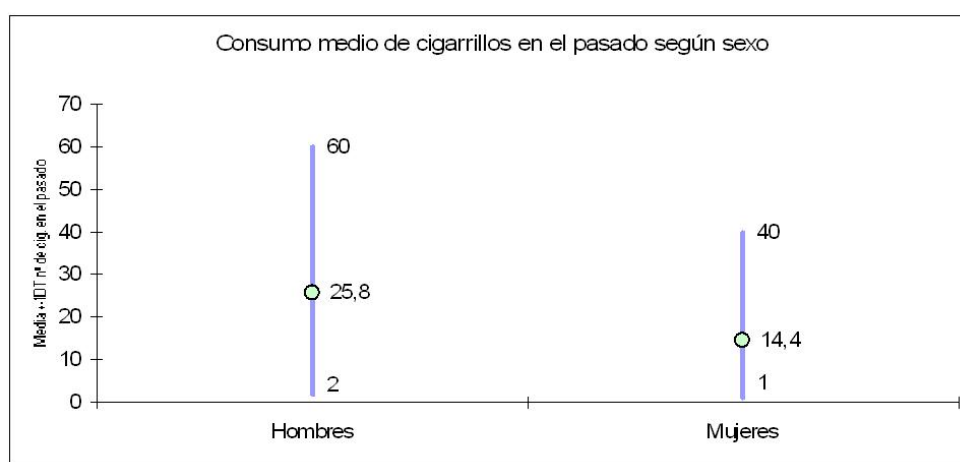


Figura 4.13. Consumo medio de cigarrillos en el pasado, según sexo

- **Tiempo en años que estuvo fumando**

Entre los exfumadores de la muestra se obtuvo una media de 19,15 años que estuvieron fumando (DT 11,37), con un mínimo de 1 y un máximo de 42 años. Tal y como se observa en la figura 4.14, en el grupo de los hombres la media fue de 22,15 (DT 10,12), con un mínimo de 4 y un máximo de 37 años, mientras que en el grupo de las mujeres la media fue de 17,36 (DT 11,84), con un mínimo de 1 y un máximo de 42 años, ($p=0,139$).

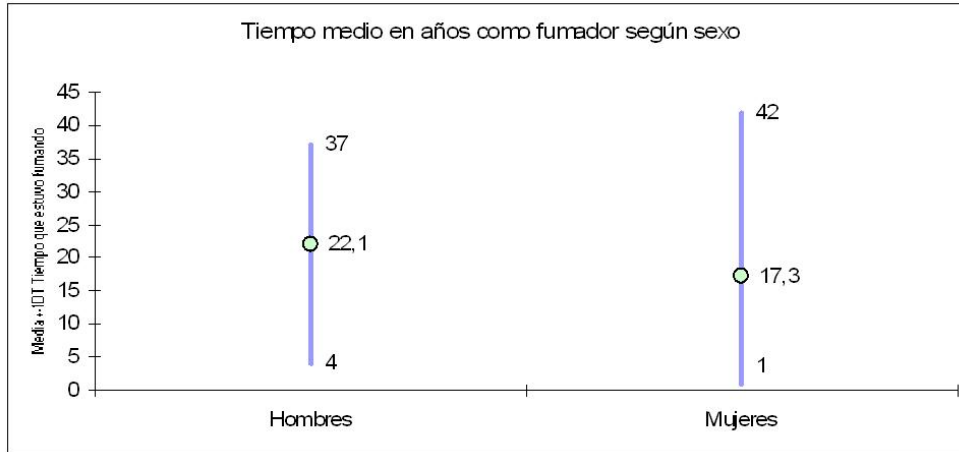


Figura 4.14. Tiempo medio en años como fumador, según sexo

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

En los exfumadores de la muestra se obtuvo una media de 10,99 años de tiempo que hace que dejaron de fumar (DT 7,95), con un mínimo de menos de un año y un máximo de 31 años. Las diferencias según sexo, se muestran en la figura 4.15. En el grupo de los hombres la media fue de 9,87 años (DT 7,51), con un mínimo de 1 y un máximo de 25 años. En el grupo de las mujeres la media fue de 11,57 años (DT 8,25), con un mínimo de menos de un año y un máximo de 31 años. ($p=431$).

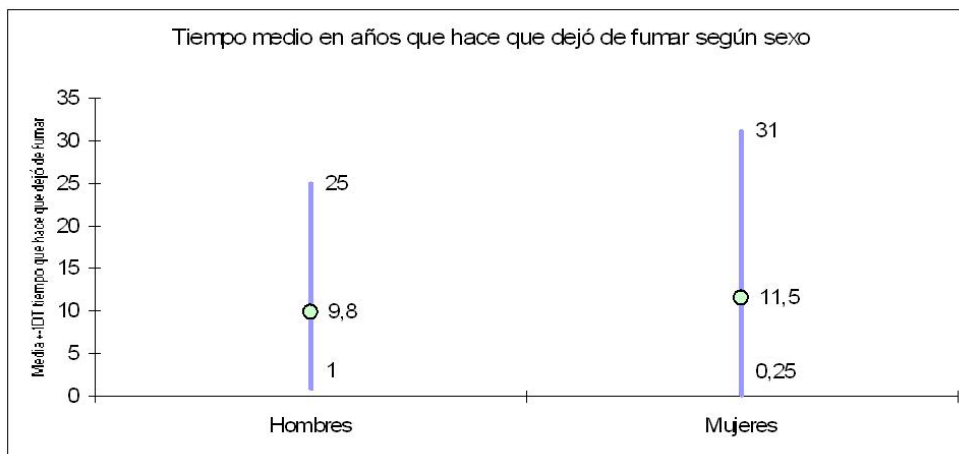


Figura 4.15. Tiempo medio en años que hace que dejó de fumar, según sexo

4.1.9 Consumo de alcohol

4.1.9.1 Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas

En todos los sujetos se obtuvo la frecuencia semanal de consumo de bebidas alcohólicas semanalmente. En las siguientes tablas podemos observar las diferencias del consumo medio entre sexos entre semana (tabla 4.6) y en el fin de semana (tabla 4.7).

Tabla 4.6. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas entre semana por sexo

Frecuencia de consumo (veces a la semana)	Total media (DT)	Hombres media (DT)	Mujeres media (DT)	P
Una caña de cerveza	1,1 (1,6)	1,8 (1,8)	0,8 (1,4)	<0,001
Un vaso de vino blanco	0,2 (0,7)	0,5 (1,1)	0,1 (0,4)	0,008
Un vaso de vino tinto o rosado	0,8 (1,5)	1,7 (1,9)	0,5 (1,2)	<0,001
Una copa de champán	0,0 (0,1)	0,0 (0,2)	0,0 (0,1)	<0,001
Un carajillo	0,0 (0,4)	0,1 (0,3)	0,0 (0,4)	0,673
Una copa de coñac	0,0 (0,0)	0,0 (0,1)	0,0 (0,0)	0,097
Un vaso de whisky	0,0 (0,3)	0,2 (0,7)	0,0 (0,0)	0,003
Un cubata	0,0 (0,3)	0,0 (0,3)	0,0 (0,3)	0,740
Una copa de anís	0,0 (0,3)	0,1 (0,6)	0,0 (0,0)	0,097
Una copa de cazalla	0,0 (0,1)	0,0 (0,3)	0,0 (0,0)	0,097
Un Martini	0,0 (0,0)	0,0 (0,1)	0,0 (0,0)	0,097
Una copa de vermut	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)	0,794

p: valor de probabilidad en la comparación entre hombres y mujeres; prueba de la t de Student

Tabla 4.7. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas el fin de semana por sexo

Frecuencia de consumo (veces a la semana)	Total media (DT)	Hombres media (DT)	Mujeres media (DT)	P
Una caña de cerveza	1,1 (1,3)	1,4 (1,3)	0,9 (1,3)	0,059
Un vaso de vino blanco	0,2 (0,6)	0,3 (0,5)	0,2 (0,6)	0,653
Un vaso de vino tinto o rosado	0,9 (1,1)	1,3 (1,0)	0,7 (1,1)	0,005
Una copa de champán	0,0 (0,1)	0,0 (0,0)	0,0 (0,1)	0,394
Un carajillo	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)	0,0 (0,0)	0,456
Una copa de coñac	0,0 (0,0)	0,0 (0,1)	0,0 (0,0)	0,097
Un vaso de whisky	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)	0,0 (0,2)	0,951
Un cubata	0,1 (0,6)	0,5 (1,1)	0,0 (0,2)	<0,001
Una copa de anís	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	-
Una copa de cazalla	0,0 (0,0)	0,0 (0,1)	0,0 (0,0)	0,097
Un Martini	0,0 (0,1)	0,0 (0,3)	0,0 (0,0)	0,073
Una copa de vermut	0,0 (0,2)	0,1 (0,3)	0,0 (0,1)	0,052

p: valor de probabilidad en la comparación entre hombres y mujeres; prueba de la t de Student

4.1.9.2 Consumo medio de alcohol

A través de la frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas se obtuvo la ingesta media diaria de alcohol (tal y como se apuntó en el apartado de material y métodos), pudiendo clasificar la muestra estudiada en distintas categorías según la cantidad de gramos de alcohol puro ingerido o Unidades Básicas Estándar (UBEs).

Algo más de la cuarta parte de la población total se declaró como no consumidores de alcohol o abstemios, poco más de la tercera parte de la población femenina (32,7%) y sólo el 12,5% de la población masculina. El resto de la población (72,7%) consumía alcohol a lo largo de la semana en diversos grados de ingesta. La media de alcohol puro consumido diariamente en la muestra fue de 10,2 gr/día (DT 12,3), en los hombres de 17,4 gr/día (DT 17,4) con un consumo máximo de 93,2 gr/día y en las mujeres una media de 7,5 gr/día (DT 8,6) con un consumo máximo de 51,1 gr/día ($p < 0,001$).

En la tabla 4.8, se observa la prevalencia de las distintas categorías según la cantidad de gramos de alcohol puro ingerido o UBEs entre sexos.

Tabla 4.8. Prevalencia por categorías según el consumo de alcohol por sexo

Según el consumo de alcohol en gramos o UBEs (Cuevas J, 2000)				
Categorías	Total	Hombres	Mujeres	P
Abstemio	27,3%	12,5%	32,7%	
Consumo moderado	63,3%	70,0%	60,9%	
Consumo de riesgo	8,7%	15%	6,4%	0,002
Consumo alcohólico	0,7%	0,7%	0,0%	

p: valor de probabilidad en la comparación entre hombres y mujeres; prueba del χ^2

4.1.10 Actividad física

4.1.10.1 Actividad física en el trabajo

La mayoría de la muestra estudiada (50%) realizaba un trabajo con actividad física ligera, sin que existiera diferencia entre hombres y mujeres. Un 42,4% de la muestra estudiada tenía un trabajo en el que realizaba un esfuerzo físico moderado (37,5% de los hombres y 44,1% de las mujeres). Tan sólo el 7,3% de la muestra tenía un trabajo con actividad física pesada (12,5% de los hombres y 5,4% de las mujeres). En la figura 4.16, se observa la actividad física realizada en el trabajo, según sexo.

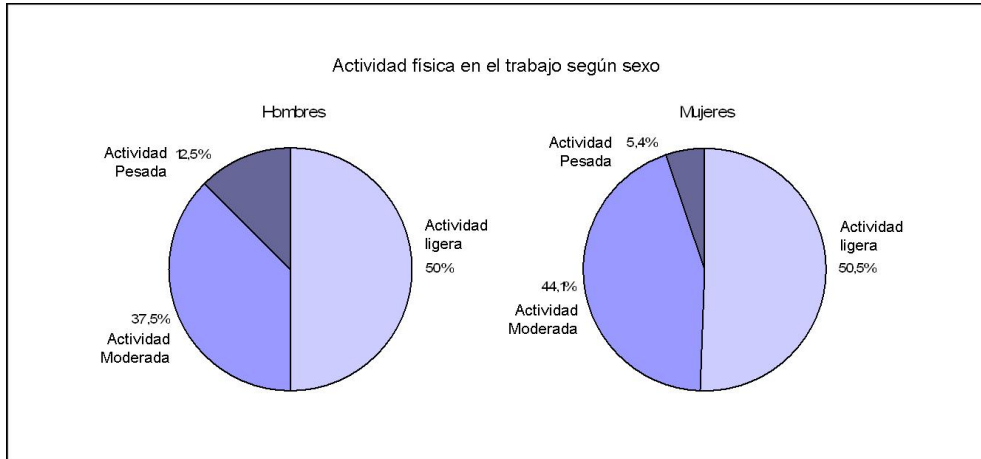


Figura 4.16. Actividad física en el trabajo, según sexo

4.1.10.2 Hábito de caminar al menos 20 minutos al día

El 69,3% de la población tenía el hábito de caminar diariamente al menos 20 minutos. Tal y como se aprecia en la figura 4.17, los hombres tenían un hábito mayor de caminar 20 minutos al día, aunque no se trataba de una diferencia estadísticamente significativa respecto a las mujeres ($p=0.079$).

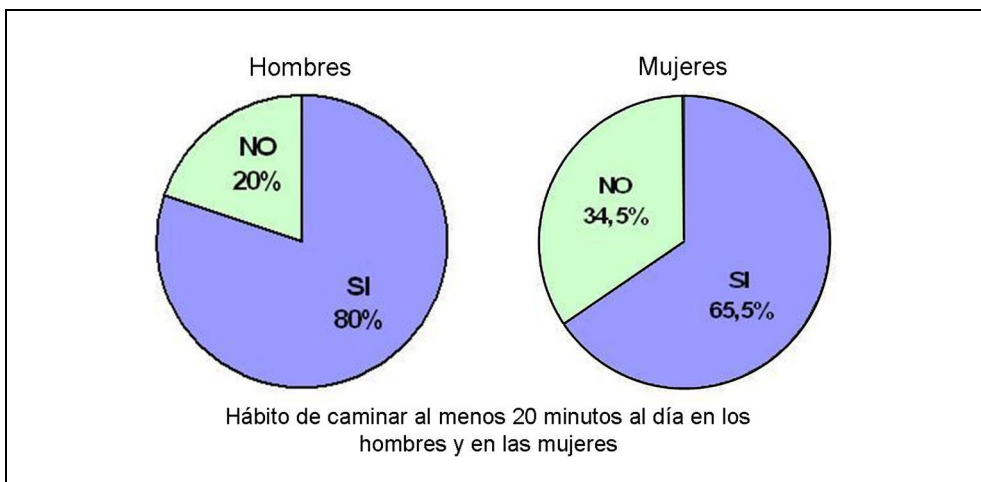


Figura 4.17. Hábito de caminar al menos 20 minutos al día, según sexo

4.1.10.3 Tipos y frecuencia de ejercicio físico

El porcentaje de personas que realizaba algún tipo de ejercicio durante la semana era del 64,88% (68,18% de los hombres y 51,29% de las mujeres). En cuanto a la variedad escogida, se encontraban diferencias entre sexos. En el grupo de los hombres, destacaba como ejercicio caminar por la ciudad o por la montaña (27,5%), seguido de ir al gimnasio (20%). En el grupo de las mujeres se prefería la práctica de yoga (17,1%), seguido de la natación (11,7%), e ir en bicicleta (9%).

La media de días a la semana dedicados a la práctica de esta actividad física era de 2,73 días (DT 1,92), con un máximo de 7 y un mínimo de 0,5 días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres ($p=0,541$). La media de tiempo en horas dedicado por día era de 1,3 horas (DT 0,94), con un máximo de 5 y un mínimo de 0,25 horas. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en el número de horas dedicadas por día de ejercicio físico ($p=0,039$): los hombres dedicaban una media de 1,6 horas (DT 1,19), con un máximo de 5 horas y un mínimo de 0,5 horas, mientras que las mujeres dedicaban una media de 1,18 horas (DT 0,81), con un máximo de 5 horas y un mínimo de 0,25 horas.

Un 25,59% de la población afirmaba practicar un segundo tipo de ejercicio (20,45% de hombres y 22,51% de las mujeres). Entre los hombres se prefería por igual como segunda actividad física caminar (5%), bailar (5%) o practicar yoga (5%). En las mujeres la preferencia de esta segunda actividad era caminar (6,3%), seguido de correr (5,4%).

La media de días a la semana dedicados a la práctica de esta segunda actividad física era de 2,51 días (DT 1,79), con un máximo de 7 y un mínimo de 0,5 días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres ($p=0,622$). La media de tiempo en horas dedicado por día era de 1,25 horas (DT 1,21), con un máximo de 5 y un mínimo de 0,10 horas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres para el número de horas dedicadas por día de ejercicio físico ($p=0,800$).

Sólo 10 personas (5,9% de la muestra) afirmaban practicar un tercer tipo de ejercicio, todas ellas eran mujeres. La actividad elegida con más frecuencia en este caso era correr (1,8%) y remar (1,8%).

La media de días a la semana dedicados a la práctica de esta tercera actividad física era de 1,8 días (DT 0,78), con un máximo de 2,3 y un mínimo de 1,2 días. La media de horas dedicada por cada día de actividad física era de 1,05 horas (DT 0,43), con un máximo de 1,36 y un mínimo de 0,7 horas.

4.1.11 Frecuencia en el consumo de alimentos

En la tabla 4.9, se observa la frecuencia en el consumo por semana de alimentos, tras agrupar los distintos alimentos del cuestionario en grupos según su afinidad en la composición de nutrientes.

Tabla 4.9. Frecuencia en el consumo de alimentos

Alimento (veces a la semana)	Global media (DT)	Hombres media (DT)	Mujeres media (DT)	P
Leche, yogur	10,2 (7,5)	11,2 (7,3)	9,8 (7,5)	0,324
Quesos	2,8 (2,2)	2,9 (2,2)	2,8 (2,2)	0,792
Flan, batidos	0,47 (0,7)	0,6 (0,9)	0,4 (0,7)	0,071
Lácteos totales	16,4 (6,9)	16,3 (6,1)	16,4 (7,2)	0,910
Leche vegetal	3,2 (3,3)	1,9 (2,4)	3,6 (3,4)	0,005
Bollería	2,0 (2,12)	2,32 (2,21)	2,0 (2,0)	0,418
Chocolates	0,3 (0,4)	0,2 (0,3)	0,3 (0,5)	0,347
Pan, cereales, pastas	10,7 (2,5)	10,6 (1,9)	10,7 (2,7)	0,839
Huevos	2,1 (1,5)	2,2 (1,2)	2,1 (1,5)	0,543
Carnes blancas	1,5 (1,5)	1,8 (1,7)	1,4 (1,4)	0,273
Carnes rojas	1,5 (1,8)	2,3 (2,2)	1,3 (1,6)	0,003
Fiambres	1,6 (1,6)	2,0 (2,2)	1,4 (1,4)	0,038
Pescados	2,4 (1,3)	2,8 (1,4)	2,2 (1,3)	0,025
Conservas	1,7 (1,2)	1,8 (1,0)	1,7 (1,3)	0,795
Verduras	26,8 (6,6)	24,9 (6,8)	27,4 (6,4)	0,034
Legumbres	2,4 (1,2)	2,5 (1,2)	2,3 (1,2)	0,422
Frutas	16,4 (10,1)	14,9 (9,7)	17,0 (10,2)	0,263
Frutos secos	3,0 (2,2)	2,8 (2,1)	3,0 (2,3)	0,516
Aceites, grasas	21,8 (1,9)	21,4 (1,0)	22,0 (2,1)	0,086
Café, té	7,9 (7,1)	7,0 (5,7)	8,3 (7,5)	0,327

p: valor de probabilidad en la comparación entre hombres y mujeres; prueba de la t de Student

4.1.12 Composición de nutrientes y energía de la ingesta

En la tabla 4.10, se observa la composición de nutrientes y la energía aportada en la ingesta diaria calculada a través del CFCA según su composición de nutrientes por sexo.

Tabla 4.10. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria

Variable	Global media (DT)	Hombres media (DT)	Mujeres media (DT)	P
Hidratos de carbono (gr)	263,2 (29,6)	259,2 (29,9)	264,7 (29,4)	0,315
Proteínas (gr)	98,5 (18,0)	102,9 (19,7)	96,8 (17,1)	0,067
Lípidos (gr)	96,9 (12,7)	98,0 (12,8)	96,5 (12,7)	0,538
AG monoinsaturados (gr)	50,1 (5,7)	50,4 (6,4)	50,0 (5,4)	0,710
AG poliinsaturados (gr)	19,8 (4,4)	20,0 (4,4)	19,8 (4,4)	0,758
AG saturados (gr)	26,9 (6,3)	27,5 (6,7)	26,7 (6,2)	0,494
Energía total (kcal)	2320,0 (195,7)	2331,3 (206,3)	2315,8 (192,5)	0,671
Energía de carbohidratos	1053,0 (118,4)	1036,8 (119,6)	1058,9 (117,9)	0,315
Energía de proteínas	394,0 (72,1)	411,8 (78,9)	387,4 (68,6)	0,067
Energía de lípidos	872,9 (114,9)	882,5 (115,7)	869,3 (114,9)	0,538
Proporción respecto del aporte energético total (%)				
Hidratos de carbono	45,4	44,6	45,8	0,153
Proteínas	16,9	17,5	16,6	0,035
Lípidos	37,5	37,8	37,5	0,618
AG monoinsaturados	19,4	19,4	19,4	0,966
AG poliinsaturados	7,7	7,7	7,7	0,790
AG saturados	10,3	10,5	10,3	0,548

p: valor de probabilidad en la comparación entre hombres y mujeres; prueba de la t de Student y del χ^2 .

AG: Ácidos grasos

4.2 Prevalencia de las variantes genéticas estudiadas

De todos los individuos se aisló el ADN genómico a partir de una muestra de sangre venosa periférica y se determinaron diez polimorfismos en los genes candidatos seleccionados tal como se detalla en el apartado de Material y Métodos. Estos polimorfismos son: -514C/T en el gen de la lipasa hepática, TaqIB en el gen de la CETP,

rs 7903146 (C>T) en el gen del TCF7L2, -2548G/A en el promotor de la leptina, Q223R en el receptor de la leptina, Pro12Ala en el gen del PPAR γ , G482S en el coactivador 1 del PPAR γ (PGC1 α), rs17782313C en el gen de la MC4R y -11391(G>A) en el gen de la adiponectina.

El análisis genético se realizó en todos los individuos, sin embargo debido a distintos problemas relacionados con la calidad del ADN aislado o incidencias en el laboratorio, en algún caso no ha sido posible asignar un genotipo válido en los distintos polimorfismos estudiados, por ello en los análisis descriptivos, cada vez se indicará el número de genotipos válidos obtenidos.

4.2.1 Prevalencia de genotipos

En la tabla 4.11, se observa la frecuencia de genotipos en los genes estudiados en la muestra.

Tabla 4.11. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos

Polimorfismo	Genotipo	Global %	Hombres %	Mujeres %	p
Lipasa hepática rs1800588 -514C/T	CC	64,6	66,7	63,9	0,516
	CT	29,9	31,0	29,5	
	TT	5,5	2,4	6,6	
CETP Taq IB	B1B1	48,8	57,1	45,8	0,616
	B1B2	38,3	26,2	42,5	
	B2B2	13,0	16,7	11,7	
TCF7L2 rs7903146 C>T	CC	37,0	31,0	39,2	0,141
	CT	48,8	47,6	49,2	
	TT	14,2	21,4	11,7	
Leptina -2548G/A	GG	31,7	40,5	28,7	0,181
	AG	48,2	47,6	48,4	
	AA	20,1	11,9	23,0	
Receptor de la leptina R223Q	RR	36,8	42,9	34,7	0,081
	QR	49,1	52,4	47,9	
	QQ	14,1	4,8	17,4	
PPAR γ rs1801282 Pro12Ala	Pro12Pro	87,8	90,0	87,1	0,765
	Pro12Ala	10,9	5,0	12,9	
	Ala/Ala	1,3	5,0	0,0	
PGC1 α Gly482Ser, +1564G/A	GG	44,4	52,6	41,7	0,598
	GS	45,8	34,2	49,6	
	SS	9,8	13,2	6,5	
FTO rs69939609 T>A	TT	33,7	28,6	35,5	0,792
	TA	51,5	59,5	48,8	
	AA	14,7	11,9	15,7	
MC4R rs17782313 T>C	TT	61,6	65,1	60,3	0,607
	TC	36,0	32,6	37,2	
	CC	2,4	2,3	2,5	
Adiponectina rs17300539 G>A	GG	74,8	71,4	76,0	0,523
	GA	21,5	23,8	20,7	
	AA	3,7	4,8	3,3	

p: valor de probabilidad en la comparación entre hombres y mujeres; prueba del χ^2

4.2.2 Equilibrio de la ley de Hardy-Weinberg

Tras el cálculo de las frecuencias observadas para cada genotipo (tabla 4.11), se estimaron las frecuencias esperadas para cada uno de ellos según la Ley de Hardy-Weinberg utilizando un programa estadístico diseñado al efecto. Posteriormente, se comprobó si las frecuencias observadas diferían o no de las esperadas mediante el test de Ji cuadrado. Como se muestra en la tabla 4.12, en ningún caso se obtuvo desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg.

Tabla 4.12. Frecuencias genotípicas y Equilibrio de la ley de Hardy-Weinberg en los polimorfismos estudiados

LIPASA HEPÁTICA (rs1800588, -514C/T)			
Genotipos	Frecuencias observadas	Frecuencias esperadas*	Test Ji cuadrado**
CC	106	103,8	0,300
CT	49	53,3	
TT	9	6,8	
CETP (Taq IB)			
Genotipos	Frecuencias observadas	Frecuencias esperadas*	Test Ji cuadrado**
B1B1	79	74,7	0,120
B1B2	62	70,6	
B2B2	21	16,7	
TCF7L2 (Transcripcion factor 7 like 2) rs7903146 C>T			
Genotipos	Frecuencias observadas	Frecuencias esperadas*	Test Ji cuadrado**
CC	60	61,1	0,712
CT	79	76,8	
TT	23	24,1	
LEPTINA (-2548G/A)			
Genotipos	Frecuencias observadas	Frecuencias esperadas*	Test Ji cuadrado**
GG	52	51,1	0,763
GA	79	80,9	
AA	33	32,1	
RECEPTOR DE LA LEPTINA (R223Q)			
Genotipos	Frecuencias observadas	Frecuencias esperadas*	Test Ji cuadrado**
RR	60	61,3	0,655
RQ	80	77,3	
QQ	23	24,3	
PPARγ (rs1801282, Pro12Ala)			
Genotipos	Frecuencias observadas	Frecuencias esperadas*	Test Ji cuadrado**
Pro12Pro	137	135,7	0,099
Pro12Ala	17	19,6	
Ala12Ala	2	0,7	
PGC1α (Gly482Ser, +1564G/A)			
Genotipos	Frecuencias observadas	Frecuencias esperadas*	Test Ji cuadrado**
G/G	68	69,3	0,622
G/S	70	67,3	
S/S	15	16,3	
FTO (Fat mass and obesity-associated) (rs69939609 T>A)			
Genotipos	Frecuencias observadas	Frecuencias esperadas*	Test Ji cuadrado**
TT	55	57,7	0,375
TA	84	78,6	
AA	24	26,7	

MC4R (Receptor de la melanocortina) (rs17782313 T>C)			
Genotipos	Frecuencias observadas	Frecuencias esperadas*	Test Ji cuadrado**
TT	101	103,8	0,171
TC	59	53,3	
CC	4	6,8	
Adiponectina (rs17300539 G>A)			
Genotipos	Frecuencias observadas	Frecuencias esperadas*	Test Ji cuadrado**
GG	122	119,4	0,097
GA	35	40,2	
AA	6	3,4	

* Frecuencias esperadas bajo el equilibrio de Hardy-Weinberg

** Si $p > 0,05$ no existen diferencias entre las frecuencias observadas y las esperadas

4.2.3 Frecuencia alélica de las variantes estudiadas

Tras el análisis descriptivo, y para aumentar el poder estadístico de las comparaciones, los portadores del alelo mutado (en homocigosis o en heterocigosis) se agruparon en una sola categoría y se compararon con los individuos homocigotos para la variante más frecuente (salvaje).

En la tabla 4.13, se representan las **frecuencias alélicas** de las variantes estudiadas. El cálculo de la frecuencia alélica del alelo 1 (salvaje) y del alelo 2 (mutado) se realizó mediante la fórmula:

$$v \text{ alelo 1} = \frac{2(CC) + CT}{2n}$$

$$v \text{ alelo 2} = \frac{2(TT) + CT}{2n}$$

C = alelo salvaje.

T = alelo mutante.

Se cumple que $v \text{ alelo 1} + v \text{ alelo 2} = 1$.

Tabla 4.13. Frecuencias alélicas de las variables estudiadas

Polimorfismo	Frecuencia alélica
Lipasa hepática (rs1800588, -514C/T)	C = 0,80 T = 0,20
CETP (Taq IB)	B1 = 0,68 B2 = 0,32
TCF7L2 (rs7903146 C>T)	CC=0,61 TT=0,39
Leptina (-2548G/A)	GG = 0,56 AA = 0,44
Receptor de la leptina (R223Q)	RR = 0,61 QQ = 0,39
PPAR γ (rs1801282, Pro12Ala)	Pro12Pro = 0,93 Ala12Ala = 0,07
PGC1 α (Gly482Ser, +1564G/A)	GG = 0,67 SS = 0,33
FTO (rs69939609 T>A)	TT=0,60 AA=0,40
MC4R (rs17782313 T>C)	TT=0,80 CC=0,20
Adiponectina (rs17300539 G>A)	GG=0,86 AA=0,14

4.3 Cambios en los parámetros antropométricos, de composición corporal y bioquímicos tras la intervención

4.3.1 Cambios en los parámetros antropométricos y de composición corporal

Durante el período de intervención, los individuos siguieron una dieta hipocalórica durante dos semanas con el objetivo de provocar una reducción de peso. En la tabla 4.14, se presentan las medias de cambio en los parámetros antropométricos y de composición corporal tras la intervención, así como su significación estadística (p^*). Se produjeron reducciones estadísticamente significativas en el peso, IMC, perímetro de cintura, perímetro de cadera, ICC y TAS.

Posteriormente se ha llevado a cabo un análisis por género para analizar si ha habido diferencias en el cambio de estos parámetros en los hombres y en las mujeres. En la tabla 4.14, se presenta la media de cambio en los parámetros antropométricos según sexo, así como su significación estadística (p^{**}).

Tras el análisis estratificado por género se observa que el cambio en los parámetros en respuesta a la intervención ha sido distinto en hombres y en mujeres. Los hombres experimentaron un descenso mayor que las mujeres en el peso, IMC, masa grasa, TAD y FC, aunque esta diferencia sólo resultó estadísticamente significativa en el caso de la disminución de peso ($p=0,005$).

Tabla 4.14. Medias de cambio de las variables antropométricas y de composición corporal tras la intervención

		N	Media	Desviación		Mínimo	Máximo	p*	p**
				típica					
Peso Inicial - Peso Final (Kg)	Hombre	42	2,60	1,27	,00	5,40			
	Mujer	118	1,98	1,16	-1,00	5,90	<0,001	,005	
	Total	160	2,15	1,22	-1,00	5,90			
IMC Inicial - IMC Final (Kg/m2)	Hombre	42	,86	,39	,00	1,49			
	Mujer	118	,74	,43	-,39	2,40	<0,001	,124	
	Total	160	,77	,42	-,39	2,40			
Cintura Inicial - Cintura Final (cm)	Hombre	42	2,65	1,79	,00	7,00			
	Mujer	118	2,99	2,82	-2,00	10,50	<0,001	,471	
	Total	160	2,90	2,59	-2,00	10,50			
Cadera Inicial - Cadera Final(cm)	Hombre	38	1,95	1,57	,00	6,00			
	Mujer	97	2,08	2,09	-1,00	9,00	<0,001	,729	
	Total	135	2,04	1,95	-1,00	9,00			
ICC Inicial - ICC Final	Hombre	38	,01	,02	-,04	,06			
	Mujer	97	,01	,03	-,09	,10	<0,001	,463	
	Total	135	,01	,03	-,09	,10			
MG Inicial - MG Final (Kg)	Hombre	22	,29	1,89	-4,50	4,10			
	Mujer	65	,09	1,60	-5,40	2,90	,424	,835	
	Total	87	,14	1,67	-5,40	4,10			
TAS Inicial - TAS Final (mmHg)	Hombre	18	-,72	11,55	-19,00	25,00			
	Mujer	45	7,69	16,36	-19,00	53,00	,009	,051	
	Total	63	5,29	15,53	-19,00	53,00			
TAD Inicial - TAD Final (mmHg)	Hombre	18	,89	7,18	-9,00	12,00			
	Mujer	45	-,09	8,40	-30,00	18,00	,851	,866	
	Total	63	,19	8,02	-30,00	18,00			

p* valor de p en la comparación de parámetros iniciales y finales.

p** valor de p en la interacción por sexo (heterogeneidad por sexo) en los cambios de los parámetros comparados. Análisis multivariante de medidas repetidas.

IMC: índice de masa corporal. ICC: índice cintura/cadera. MG: masa grasa. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica.

4.3.2 Cambios en los parámetros bioquímicos

En la tabla 4.15, se presentan las medias de cambio en los parámetros lipídicos y glucemia tras la intervención, así como su significación estadística (p^*). Todos los parámetros lipídicos analizados han experimentado un cambio estadísticamente significativo con la intervención. El colesterol total ha experimentado una reducción media de 17,54 mg/dl ($p<0,001$). El colesterol LDL ha experimentado una reducción media de 9,33 mg/dl ($p=0,001$). También el colesterol HDL, como respuesta a una dieta baja en grasas, ha experimentado un descenso medio de 5,32 mg/dl ($p<0,001$). Paralelamente, los triglicéridos en lugar de ascender, han experimentado una disminución estadísticamente significativa (18,92 mg/dl; $p<0,001$), debido posiblemente al descenso de peso que ha tenido lugar en los participantes. Por último, la reducción en la glucemia de 4 mg/dl no ha alcanzado la significación estadística ($p=0,229$).

Posteriormente se llevó a cabo un análisis por género para analizar si hubo diferencias en el cambio de los parámetros bioquímicos en los hombres y en las mujeres. En la tabla 4.15, se presenta la media de cambio en los parámetros lipídicos y glucemia según sexo, así como su significación estadística (p^{**}). El descenso en el colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y glucosa fue mayor entre los hombres, siendo esta diferencia con respecto a las mujeres, estadísticamente significativa en el caso del colesterol total y los triglicéridos. Entre las mujeres el descenso de colesterol HDL fue mayor, pero esta diferencia respecto a los hombres no alcanzó la significación estadística.

Tabla 4.15. Medias de cambio en las variables bioquímicas tras la intervención

		N	Media	Desviación		p*	p**
				típica	Mínimo		
CT Inicial - CT Final (mg/dL)	Hombre	42	28,93	39,13	-48,00	147,00	
	Mujer	117	13,45	35,68	-151,00	152,00	<0,001
	Total	159	17,54	37,14	-151,00	152,00	,020
c-LDL Inicial - c-LDL Final (mg/dL)	Hombre	39	18,40	37,53	-53,00	121,40	
	Mujer	112	6,17	32,67	-144,60	121,20	,001
	Total	151	9,33	34,29	-144,60	121,40	,055
c-HDL Inicial - c-HDL Final (mg/dL)	Hombre	39	4,62	12,81	-39,00	36,00	
	Mujer	112	5,56	11,97	-38,00	35,00	<0,001
	Total	151	5,32	12,16	-39,00	36,00	,677
TG Inicial - TG Final (mg/dL)	Hombre	42	40,55	69,09	-61,00	255,00	
	Mujer	117	11,16	39,45	-71,00	144,00	<0,001
	Total	159	18,92	50,50	-71,00	255,00	,001
Ln TG Inicial - Ln TG Final	Hombre	31	3,75	,95	2,30	5,54	
	Mujer	67	2,96	1,28	,00	4,97	<0,001
	Total	98	3,21	1,24	,00	5,54	,003
Glucosa Inicial - Glucosa Final (mg/dL)	Hombre	40	2,98	16,98	-27,00	86,00	
	Mujer	111	,78	12,62	-27,00	102,00	,229
	Total	151	1,36	13,88	-27,00	102,00	,394

p* valor de p en la comparación de parámetros iniciales y finales.

p** valor de p en la interacción por sexo (heterogeneidad por sexo) en los cambios de los parámetros comparados. Análisis multivariante de medidas repetidas.

CT: colesterol total. c-LDL: colesterol LDL. c-HDL: colesterol HDL. TG: triglicéridos. Ln: logaritmo neperiano.

Los valores correspondientes al parámetro Ln TG sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

4.4 Asociación de los polimorfismos genéticos con parámetros basales e influencia en la respuesta a la dieta

Para analizar la influencia de los polimorfismos genéticos en la respuesta a la dieta vegetariana baja en grasa, se ha aplicado el análisis de medidas repetidas ajustando los resultados obtenidos por sexo y edad. Antes de realizar el análisis conjunto por género se ha comprobado la posible heterogeneidad del efecto testando la significación estadística del término de interacción entre dicha variable y el polimorfismo genético. Para aumentar el poder estadístico se han agrupado portadores en homocigosis y en heterocigosis de la variante genética y se han comparado con los homocigotos no mutados.

4.4.1 Efectos del polimorfismo -514C/T (rs1800588) en el gen de la Lipasa Hepática

4.4.1.1 Efectos sobre parámetros antropométricos y de composición corporal basales

En la tabla 4.16, se presentan las medias basales de los parámetros antropométricos y de composición corporal en función del genotipo de la lipasa hepática. Se agruparon los portadores del alelo T (CT y TT, frente a CC). Aunque ninguna diferencia de medias alcanzó la significación estadística ni en el análisis crudo, ni en el modelo ajustado por edad y sexo, sí que se observó un mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, en los portadores del alelo T.

Tabla 4.16. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la lipasa hepática

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	CC	106	71,32	15,50	48,00	124,60	,894
	CT/TT	58	71,65	14,18	41,90	107,90	
	Total	164	71,44	15,00	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	CC	106	25,67	4,71	18,29	43,11	,244
	CT/TT	58	26,56	4,57	17,90	40,20	
	Total	164	25,99	4,67	17,90	43,11	
Cintura (cm)	CC	106	89,75	12,63	68,00	125,00	,494
	CT/TT	58	91,16	12,52	67,00	117,00	
	Total	164	90,24	12,57	67,00	125,00	
Cadera (cm)	CC	89	101,11	11,41	55,00	140,00	,262
	CT/TT	49	103,27	9,50	87,00	130,00	
	Total	138	101,87	10,79	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	CC	89	,89	,09	,70	1,33	,900
	CT/TT	49	,89	,07	,74	1,06	
	Total	138	,89	,08	,70	1,33	
Masa grasa (Kg)	CC	57	23,15	11,32	4,90	62,90	,966
	CT/TT	36	23,05	10,03	9,20	54,10	
	Total	93	23,11	10,78	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

En el grupo de las mujeres, tal y como se muestra en la tabla 4.17, las portadoras del alelo T, además de un mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, presentaron un mayor ICC y mayor masa grasa, aunque sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 4.17. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la lipasa hepática, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	CC	78	68,33	14,93	48,00	124,60	,946
	CT/TT	44	68,51	13,82	41,90	107,90	
	Total	122	68,40	14,48	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	CC	78	25,54	5,03	18,29	43,11	,440
	CT/TT	44	26,27	4,88	17,90	40,20	
	Total	122	25,80	4,97	17,90	43,11	
Cintura (cm)	CC	78	87,50	12,88	68,00	125,00	,466
	CT/TT	44	89,28	13,01	67,00	117,00	
	Total	122	88,14	12,90	67,00	125,00	
Cadera (cm)	CC	63	101,46	12,75	55,00	140,00	,408
	CT/TT	37	103,53	10,57	87,00	130,00	
	Total	100	102,23	11,98	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	CC	63	,86	,09	,70	1,33	,652
	CT/TT	37	,87	,07	,74	1,02	
	Total	100	,87	,08	,70	1,33	
Masa grasa (Kg)	CC	44	24,35	11,78	4,90	62,90	,975
	CT/TT	26	24,44	10,28	9,20	54,10	
	Total	70	24,39	11,17	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Esta relación del alelo T con el ICC, sin alcanzar la significación estadística, se invirtió respecto a las mujeres en el grupo de los hombres, entre los cuales, los portadores del alelo T presentaban menor ICC (tabla 4.18).

Tabla 4.18. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la lipasa hepática, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	CC	28	79,65	14,17	57,70	115,40	,670
	CT/TT	14	81,49	10,62	68,00	97,20	
	Total	42	80,26	13,00	57,70	115,40	
IMC (Kg/m ²)	CC	28	26,05	3,75	18,70	35,51	,229
	CT/TT	14	27,50	3,41	21,72	34,60	
	Total	42	26,53	3,67	18,70	35,51	
Cintura (cm)	CC	28	96,00	9,57	81,00	121,00	,737
	CT/TT	14	97,04	8,84	85,00	115,00	
	Total	42	96,35	9,24	81,00	121,00	
Cadera (cm)	CC	26	100,25	7,36	87,00	119,00	,357
	CT/TT	12	102,46	5,20	94,00	111,00	
	Total	38	100,95	6,77	87,00	119,00	
Índice Cintura/Cadera	CC	26	,96	,04	,88	1,03	,418
	CT/TT	12	,95	,05	,89	1,06	
	Total	38	,96	,04	,88	1,06	
Masa grasa (Kg)	CC	13	19,06	8,77	7,60	35,60	,922
	CT/TT	10	19,43	8,83	10,50	38,90	
	Total	23	19,22	8,59	7,60	38,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

4.4.1.2 Efectos sobre parámetros bioquímicos basales

La misma agrupación entre portadores del alelo T (CT y TT, frente a CC), se utilizó para estudiar la influencia de este polimorfismo sobre la concentración basal de lípidos plasmáticos y glucemia. En el caso de la concentración plasmática de triglicéridos, dado que sus niveles no presentan una distribución normal, se hizo una transformación logarítmica. En el análisis crudo, se observó una asociación estadísticamente significativa entre este polimorfismo y las concentraciones de colesterol total y de triglicéridos, siendo los portadores del alelo T los que presentaban valores superiores en comparación con los homocigotos CC (tabla 4.19). Sin embargo, al realizar un análisis multivariante ajustando por edad y sexo, esta asociación sólo se mantuvo para los triglicéridos ($p < 0,001$).

Sin alcanzar la significación estadística, también se observaron concentraciones más elevadas de colesterol LDL y glucosa, y concentraciones menores de colesterol HDL en los portadores del alelo T (tabla 4.19).

Tabla 4.19. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la lipasa hepática

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	CC	106	199,89	44,80	90,00	353,00	
	CT/TT	56	214,95	44,76	147,00	331,00	,043
	Total	162	205,09	45,22	90,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	CC	99	121,58	41,20	43,00	254,00	
	CT/TT	53	130,17	40,83	53,20	233,80	,221
	Total	152	124,58	41,14	43,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	CC	99	59,70	15,46	21,00	100,00	
	CT/TT	53	58,81	16,90	30,00	103,00	,745
	Total	152	59,39	15,93	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	CC	106	97,89	54,61	30,00	426,00	
	CT/TT	56	141,86	82,38	40,00	416,00	<0,001
	Total	162	113,09	68,58	30,00	426,00	
Ln Triglicéridos	CC	106	4,47	,48	3,40	6,05	
	CT/TT	56	4,81	,54	3,69	6,03	<0,001
	Total	162	4,58	,52	3,40	6,05	
Glucosa (mg/dL)	CC	103	89,66	14,94	62,00	210,00	
	CT/TT	51	94,08	18,02	75,00	186,00	,109
	Total	154	91,12	16,10	62,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

La asociación del alelo T con un peor perfil lipídico se mantuvo en el grupo de las mujeres. En el análisis crudo se alcanzó la significación estadística para los niveles de colesterol total, de triglicéridos y de glucosa (tabla 4.20), pero tras realizar un análisis multivariante ajustando por edad, esta asociación perdió la significación estadística ($p > 0,05$).

Tabla 4.20. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la lipasa hepática, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Máximo		
					Mínimo	Máximo	Máximo
Colesterol Total (mg/dL)	CC	78	195,55	44,16	112,00	353,00	
	CT/TT	42	213,90	44,32	147,00	331,00	,032
	Total	120	201,98	44,90	112,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	CC	74	115,02	40,42	45,00	254,00	
	CT/TT	39	128,54	42,55	53,20	233,80	,100
	Total	113	119,69	41,48	45,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	CC	74	60,99	15,44	21,00	100,00	
	CT/TT	39	64,77	14,68	35,00	103,00	,211
	Total	113	62,29	15,23	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	CC	78	93,83	47,58	30,00	318,00	
	CT/TT	42	120,14	63,54	40,00	331,00	,012
	Total	120	103,04	54,91	30,00	331,00	
Ln Triglicéridos	CC	78	4,43	,48	3,40	5,76	
	CT/TT	42	4,67	,49	3,69	5,80	,010
	Total	120	4,51	,50	3,40	5,80	
Glucosa (mg/dL)	CC	76	87,97	8,09	62,00	109,00	
	CT/TT	38	94,00	19,44	75,00	186,00	,021
	Total	114	89,98	13,24	62,00	186,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

En el grupo de los hombres se observó la misma asociación entre los portadores del alelo T y niveles más elevados de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, así como menores de colesterol HDL. Tanto en el análisis crudo, como en un análisis multivariante ajustando por edad, la asociación del alelo T con niveles menores de colesterol HDL y mayores de triglicéridos resultó estadísticamente significativa (tabla 4.21).

Tabla 4.21. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la lipasa hepática, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	CC	28	211,96	45,12	90,00	304,00	
	CT/TT	14	218,07	47,60	154,00	308,00	,687
	Total	42	214,00	45,47	90,00	308,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	CC	25	141,00	37,89	43,00	208,20	
	CT/TT	14	134,69	36,69	80,80	215,00	,617
	Total	39	138,73	37,10	43,00	215,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	CC	25	55,88	15,19	35,00	100,00	
	CT/TT	14	42,21	10,44	30,00	62,00	,005
	Total	39	50,97	15,07	30,00	100,00	
Triglicéridos (mg/dL)	CC	28	109,18	70,44	49,00	426,00	
	CT/TT	14	207,00	99,40	88,00	416,00	,001
	Total	42	141,79	92,62	49,00	426,00	
Ln Triglicéridos	CC	28	4,58	,45	3,89	6,05	
	CT/TT	14	5,22	,49	4,48	6,0	<0,001
	Total	42	4,79	,55	3,89	6,05	
Glucosa (mg/dL)	CC	27	94,41	25,60	73,00	210,00	
	CT/TT	13	94,31	13,66	79,00	117,00	,990
	Total	40	94,38	22,23	73,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

4.4.1.3 Efectos sobre la respuesta a la dieta

Posteriormente, se estudió la influencia de este polimorfismo determinando la respuesta a la dieta tanto en las variaciones de parámetros antropométricos y de composición corporal, como en las concentraciones plasmáticas de lípidos y glucemia. Tras emplear el análisis de medidas repetidas que permite realizar un control multivariante por las variables de interés, se observó una interacción estadísticamente significativa ($p=0,002$) entre el polimorfismo de la lipasa hepática y los cambios en los niveles de triglicéridos, de modo que los portadores del alelo T presentaron mayores descensos en los niveles de triglicéridos en respuesta a la intervención dietética, en comparación a los individuos CC. En la figura 4.18, se muestran las medias estimadas del cambio de triglicéridos en función del genotipo de la lipasa hepática.

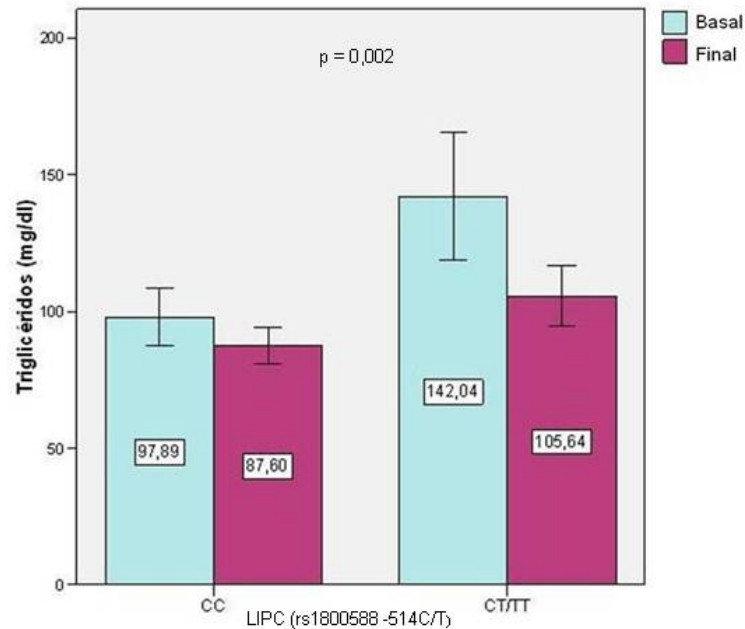


Figura 4.18. Medias estimadas del cambio en los niveles de triglicéridos tras la dieta, en función del genotipo de la Lipasa Hepática

4.4.2 Efectos del polimorfismo TaqIB en el gen de la CETP

4.4.2.1 Efectos sobre parámetros antropométricos y de composición corporal basales

En la tabla 4.22, se presentan las medias basales de los parámetros antropométricos y de composición corporal en función del genotipo de la CETP. Se agruparon los portadores del alelo B2 (B1B2 y B2B2, frente a B1B1). Aunque ninguna diferencia de medias alcanzó la significación estadística en el análisis crudo, ni en el modelo ajustado por edad y sexo, sí que se observó un menor peso, IMC, perímetro de cintura, perímetro de cadera, ICC y masa grasa en los portadores del alelo B2 (tabla 4.22).

Tabla 4.22. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la CETP

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	B1B1	79	72,54	14,11	49,20	124,60	
	B1B2/B2B2	83	69,56	14,76	41,90	118,40	,191
	Total	162	71,01	14,48	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	B1B1	79	26,10	4,40	18,29	43,11	
	B1B2/B2B2	83	25,70	4,87	17,90	40,00	,578
	Total	162	25,89	4,64	17,90	43,11	
Cintura (cm)	B1B1	79	91,29	11,79	67,00	125,00	
	B1B2/B2B2	83	88,72	12,69	68,00	121,00	,184
	Total	162	89,98	12,29	67,00	125,00	
Cadera (cm)	B1B1	64	102,17	8,55	87,00	130,00	
	B1B2/B2B2	72	100,92	11,92	55,00	140,00	,489
	Total	136	101,51	10,45	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	B1B1	64	,90	,08	,70	1,03	
	B1B2/B2B2	72	,88	,09	,71	1,33	,252
	Total	136	,89	,09	,70	1,33	
Masa Grasa (Kg)	B1B1	44	23,28	10,47	8,00	62,90	
	B1B2/B2B2	47	22,64	11,24	4,90	55,00	,780
	Total	91	22,95	10,82	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

En el grupo de las mujeres, entre las portadoras del alelo B2 también se observó un menor peso, IMC, perímetro de cintura, perímetro de cadera, y masa grasa, aunque sin alcanzar la significación estadística (tabla 4.23).

Tabla 4.23. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la CETP, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	B1B1	55	68,79	14,36	49,20	124,60	
	B1B2/B2B2	65	67,39	14,11	41,90	118,40	,592
	Total	120	68,03	14,18	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	B1B1	55	25,73	5,00	18,29	43,11	
	B1B2/B2B2	65	25,71	4,97	17,90	40,00	,978
	Total	120	25,72	4,96	17,90	43,11	
Cintura (cm)	B1B1	55	88,64	12,53	67,00	125,00	
	B1B2/B2B2	65	87,12	12,68	68,00	117,00	,512
	Total	120	87,81	12,58	67,00	125,00	
Cadera (cm)	B1B1	41	103,05	9,84	87,00	130,00	
	B1B2/B2B2	57	100,99	12,81	55,00	140,00	,391
	Total	98	101,85	11,65	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	B1B1	41	,87	,07	,70	1,00	
	B1B2/B2B2	57	,87	,09	,71	1,33	,939
	Total	98	,87	,08	,70	1,33	
Masa Grasa (Kg)	B1B1	34	24,50	11,19	8,00	62,90	
	B1B2/B2B2	35	24,27	11,48	4,90	55,00	,934
	Total	69	24,38	11,25	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Entre los hombres, los portadores del alelo B2 mantenían esta tendencia a presentar un menor peso, IMC, perímetro de cintura, ICC y masa grasa, aunque sin alcanzar la significación estadística (tabla 4.24).

Tabla 4.24. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la CETP, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	B1B1	24	81,15	8,92	68,10	101,00	,314
	B1B2/B2B2	18	77,40	14,79	57,70	110,00	
	Total	42	79,54	11,78	57,70	110,00	
IMC (Kg/m ²)	B1B1	24	26,95	2,44	23,20	31,25	,247
	B1B2/B2B2	18	25,65	4,64	18,70	35,51	
	Total	42	26,40	3,56	18,70	35,51	
Cintura (cm)	B1B1	24	97,38	6,87	85,00	110,00	,315
	B1B2/B2B2	18	94,53	11,23	81,00	121,00	
	Total	42	96,15	8,99	81,00	121,00	
Cadera (cm)	B1B1	23	100,61	5,41	87,00	111,00	,979
	B1B2/B2B2	15	100,67	8,02	90,00	119,00	
	Total	38	100,63	6,46	87,00	119,00	
Índice Cintura/Cadera	B1B1	23	,97	,04	,89	1,03	,365
	B1B2/B2B2	15	,95	,06	,88	1,06	
	Total	38	,96	,05	,88	1,06	
Masa Grasa (Kg)	B1B1	10	19,16	6,40	10,50	27,50	,724
	B1B2/B2B2	12	17,91	9,38	7,60	38,90	
	Total	22	18,48	8,00	7,60	38,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

4.4.2.2 Efectos sobre parámetros bioquímicos basales

En cuanto a las variables lipídicas y glucemia, a nivel basal, se encontró que los portadores del alelo B2 presentaban concentraciones más elevadas de colesterol total y colesterol HDL, y menores de colesterol LDL, triglicéridos y glucosa (tabla 4.25). Sólo se alcanzó la significación estadística para los niveles mayores de HDL entre los portadores del alelo B2. Esta asociación entre el polimorfismo y las concentraciones de colesterol HDL se mantuvo tras realizar un análisis multivariante ajustando por edad y sexo ($p=0,029$).

Tabla 4.25. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la CETP

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	B1B1	78	204,15	41,44	129,00	308,00	
	B1B2/B2B2	82	207,02	48,51	90,00	353,00	,689
	Total	160	205,63	45,08	90,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	B1B1	75	126,23	39,65	53,20	233,80	
	B1B2/B2B2	76	124,01	42,43	43,00	254,00	,740
	Total	151	125,11	40,95	43,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	B1B1	75	55,79	16,79	21,00	100,00	
	B1B2/B2B2	76	62,07	14,52	30,00	103,00	,015
	Total	151	58,95	15,95	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	B1B1	78	118,22	79,30	32,00	426,00	
	B1B2/B2B2	82	109,38	56,95	30,00	342,00	,417
	Total	160	113,69	68,68	30,00	426,00	
Ln Triglicéridos	B1B1	78	4,61	,55	3,47	6,05	
	B1B2/B2B2	82	4,57	,49	3,40	5,83	,677
	Total	160	4,59	,52	3,40	6,05	
Glucosa (mg/dL)	B1B1	74	93,01	20,37	62,00	210,00	
	B1B2/B2B2	78	89,44	10,69	70,00	142,00	,174
	Total	152	91,18	16,19	62,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

Entre las mujeres, las portadoras del alelo B2, presentaban concentraciones más elevadas de colesterol HDL, colesterol total y triglicéridos, y concentraciones menores de colesterol LDL, y glucosa. Sin embargo, no se alcanzó la significación estadística para ningún parámetro (tabla 4.26).

Tabla 4.26. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la CETP, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	B1B1	54	200,78	41,93	129,00	306,00	
	B1B2/B2B2	64	203,59	47,70	112,00	353,00	,736
	Total	118	202,31	44,99	112,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	B1B1	52	120,23	41,32	53,20	233,80	
	B1B2/B2B2	59	120,14	41,93	45,00	254,00	,992
	Total	111	120,18	41,46	45,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	B1B1	52	60,58	16,56	21,00	100,00	
	B1B2/B2B2	59	63,22	13,89	30,00	103,00	,362
	Total	111	61,98	15,18	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	B1B1	54	103,28	58,49	32,00	331,00	
	B1B2/B2B2	64	104,39	52,28	30,00	318,00	,913
	Total	118	103,88	54,97	30,00	331,00	
Ln Triglicéridos	B1B1	54	4,51	,50	3,47	5,80	
	B1B2/B2B2	64	4,53	,49	3,40	5,76	,800
	Total	118	4,52	,49	3,40	5,80	
Glucosa (mg/dL)	B1B1	52	91,00	16,41	62,00	186,00	
	B1B2/B2B2	60	89,27	10,04	70,00	142,00	,495
	Total	112	90,07	13,35	62,00	186,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

Los hombres portadores del alelo B2 presentaron concentraciones mayores de colesterol total y colesterol HDL y menores de colesterol LDL, triglicéridos y glucosa, alcanzando la significación estadística en el caso del colesterol HDL, tanto en el análisis crudo (tabla 4.27), como tras realizar un análisis multivariante ajustando por edad ($p=0,022$).

Tabla 4.27. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la CETP, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	B1B1	24	211,75	40,14	146,00	308,00	
	B1B2/B2B2	18	219,22	50,77	90,00	304,00	,597
	Total	42	214,95	44,57	90,00	308,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	B1B1	23	139,81	32,44	85,40	215,00	
	B1B2/B2B2	17	137,41	42,65	43,00	208,20	,841
	Total	40	138,79	36,62	43,00	215,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	B1B1	23	44,96	11,67	30,00	70,00	
	B1B2/B2B2	17	58,06	16,34	31,00	100,00	,005
	Total	40	50,53	15,15	30,00	100,00	
Triglicéridos (mg/dL)	B1B1	24	151,83	107,08	51,00	426,00	
	B1B2/B2B2	18	127,11	69,98	49,00	342,00	,400
	Total	42	141,24	92,82	49,00	426,00	
Ln Triglicéridos	B1B1	24	4,83	,60	3,93	6,05	
	B1B2/B2B2	18	4,72	,49	3,89	5,83	,532
	Total	42	4,79	,55	3,89	6,05	
Glucosa (mg/dL)	B1B1	22	97,77	27,47	79,00	210,00	
	B1B2/B2B2	18	90,00	12,93	73,00	117,00	,277
	Total	40	94,28	22,24	73,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

4.4.2.3 Efectos sobre la respuesta a la dieta

Al realizar un análisis de medidas repetidas para comparar las medias de colesterol HDL ajustadas por sexo y edad en función del genotipo de la CETP, este polimorfismo genético no interaccionó significativamente con la dieta modulando una distinta respuesta ($p=0,148$). Aunque sí que se observó que, tanto basalmente, como tras la intervención dietética, los portadores del alelo B2 eran los que presentaban las concentraciones más elevadas de colesterol HDL ($p=0,046$) (figura 4.19).

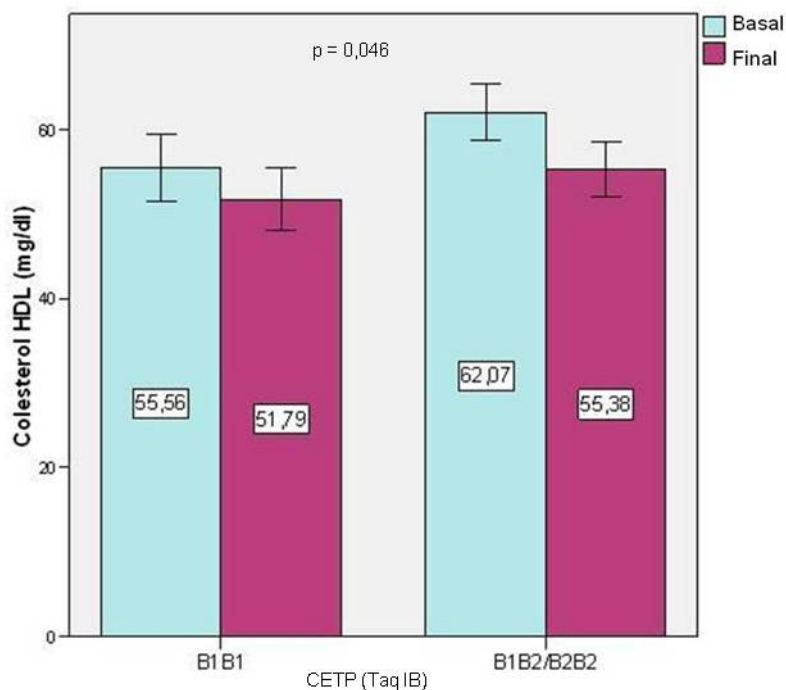


Figura 4.19. Medias estimadas del cambio en los niveles de colesterol HDL tras la dieta, en función del genotipo de la CETP.

Cuando se analizó la interacción gen*dieta con el resto de variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas, ninguna de ellas alcanzó la significación estadística.

4.4.3 Efectos del polimorfismo rs7903146 C>T en el gen del TCF7L2

4.4.3.1 Efectos sobre parámetros antropométricos y de composición corporal basales

En la tabla 4.28 se presentan las medias basales de los parámetros antropométricos y de composición corporal, en función del genotipo del TCF7L2. Se agruparon los portadores del alelo T (CT y TT, frente a CC). Aunque ninguna diferencia de medias alcanzó la significación estadística, ni en el análisis crudo, ni en un modelo ajustado por edad y sexo, sí que se observó un mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, ICC y masa grasa, en los portadores del alelo T.

Tabla 4.28. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del TCF7L2

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	CC	60	69,27	13,20	49,20	107,90	
	CT/TT	102	72,57	15,40	41,90	124,60	,168
	Total	162	71,35	14,67	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	CC	60	25,51	4,50	18,30	40,20	
	CT/TT	102	26,24	4,74	17,90	43,11	,331
	Total	162	25,97	4,65	17,90	43,11	
Cintura (cm)	CC	60	88,98	11,93	68,00	117,00	
	CT/TT	102	91,04	12,83	67,00	125,00	,311
	Total	162	90,28	12,51	67,00	125,00	
Cadera (cm)	CC	46	101,80	10,21	82,00	127,00	
	CT/TT	91	101,84	11,10	55,00	140,00	,985
	Total	137	101,83	10,77	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	CC	46	,89	,08	,71	1,06	
	CT/TT	91	,90	,09	,70	1,33	,407
	Total	137	,89	,08	,70	1,33	
Masa Grasa (Kg)	CC	38	22,73	10,99	7,60	54,10	
	CT/TT	53	23,06	10,79	4,90	62,90	,889
	Total	91	22,92	10,81	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

En el grupo de las mujeres, las portadoras del alelo T presentaron mayor peso, IMC y perímetro de cintura, aunque sin alcanzar la significación estadística (tabla 4.29).

Tabla 4.29. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del TCF7L2, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	CC	47	67,69	13,29	49,20	107,90	,635
	CT/TT	73	68,99	15,35	41,90	124,60	
	Total	120	68,48	14,54	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	CC	47	25,50	4,58	18,30	40,20	,577
	CT/TT	73	26,03	5,24	17,90	43,11	
	Total	120	25,82	4,98	17,90	43,11	
Cintura (cm)	CC	47	87,79	12,12	68,00	117,00	,770
	CT/TT	73	88,50	13,52	67,00	125,00	
	Total	120	88,22	12,94	67,00	125,00	
Cadera (cm)	CC	36	102,83	11,02	82,00	127,00	,735
	CT/TT	63	101,98	12,64	55,00	140,00	
	Total	99	102,29	12,02	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	CC	36	,87	,07	,71	1,01	,855
	CT/TT	63	,87	,09	,70	1,33	
	Total	99	,87	,08	,70	1,33	
Masa Grasa (Kg)	CC	28	24,67	10,81	9,50	54,10	,843
	CT/TT	41	24,12	11,66	4,90	62,90	
	Total	69	24,34	11,25	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

En los hombres, el alelo T se relacionó con mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, ICC y masa grasa, aunque sin alcanzar la significación estadística (tabla 4.30).

Tabla 4.30. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del TCF7L2, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	CC	13	75,00	11,61	57,70	97,20	
	CT/TT	29	81,58	11,47	59,90	110,00	,095
	Total	42	79,54	11,78	57,70	110,00	
IMC (Kg/m2)	CC	13	25,51	4,37	18,70	34,60	
	CT/TT	29	26,79	3,15	22,42	35,51	,288
	Total	42	26,40	3,56	18,70	35,51	
Cintura (cm)	CC	13	93,27	10,56	81,00	115,00	
	CT/TT	29	97,45	8,05	86,00	121,00	,166
	Total	42	96,15	8,99	81,00	121,00	
Cadera (cm)	CC	10	98,10	5,40	90,00	108,00	
	CT/TT	28	101,54	6,65	87,00	119,00	,151
	Total	38	100,63	6,46	87,00	119,00	
Índice Cintura/Cadera	CC	10	,95	,07	,89	1,06	
	CT/TT	28	,96	,04	,88	1,03	,610
	Total	38	,96	,05	,88	1,06	
Masa Grasa (Kg)	CC	10	17,32	10,06	7,60	38,90	
	CT/TT	12	19,44	6,10	10,00	29,80	,549
	Total	22	18,48	8,00	7,60	38,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

4.4.3.2 Efectos sobre parámetros bioquímicos basales

Se observó que los portadores del alelo T presentaban mayores niveles de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y glucosa, así como niveles menores de colesterol HDL. Pero estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas, ni en el análisis crudo (tabla 4.31), ni en un modelo ajustado por edad y sexo.

Tabla 4.31. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del TCF7L2

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	CC	58	202,60	38,27	127,00	304,00	
	CT/TT	102	206,59	48,82	90,00	353,00	,593
	Total	160	205,14	45,20	90,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	CC	56	120,21	35,50	45,00	208,20	
	CT/TT	96	126,99	44,02	43,00	254,00	,328
	Total	152	124,50	41,10	43,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	CC	56	61,07	15,08	30,00	100,00	
	CT/TT	96	57,94	16,48	21,00	103,00	,245
	Total	152	59,09	16,00	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	CC	58	107,90	56,48	30,00	342,00	
	CT/TT	102	116,36	75,21	32,00	426,00	,457
	Total	160	113,29	68,94	30,00	426,00	
Ln Triglicéridos	CC	58	4,55	,52	3,40	5,83	
	CT/TT	102	4,60	,53	3,47	6,05	,555
	Total	160	4,59	,53	3,40	6,05	
Glucosa (mg/dL)	CC	55	89,96	10,47	76,00	142,00	
	CT/TT	97	91,86	18,62	62,00	210,00	,489
	Total	152	91,17	16,14	62,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

La asociación del alelo T con un peor perfil lipídico se mantuvo en el grupo de las mujeres, pero no se alcanzó la significación estadística (tabla 4.32).

Tabla 4.32. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del TCF7L2, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	CC	45	198,07	36,76	127,00	301,00	,500
	CT/TT	73	203,86	49,64	112,00	353,00	
	Total	118	201,65	45,09	112,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	CC	43	115,39	35,31	45,00	190,00	,424
	CT/TT	69	121,88	45,07	50,00	254,00	
	Total	112	119,39	41,55	45,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	CC	43	62,98	13,45	30,00	100,00	,653
	CT/TT	69	61,64	16,30	21,00	103,00	
	Total	112	62,15	15,22	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	CC	45	99,20	48,75	30,00	216,00	,525
	CT/TT	73	105,90	59,19	32,00	331,00	
	Total	118	103,35	55,32	30,00	331,00	
Ln Triglicéridos	CC	45	4,47	,52	3,40	5,38	,488
	CT/TT	73	4,54	,49	3,47	5,80	
	Total	118	4,51	,50	3,40	5,80	
Glucosa (mg/dL)	CC	42	90,05	10,53	78,00	142,00	,993
	CT/TT	70	90,07	14,73	62,00	186,00	
	Total	112	90,06	13,26	62,00	186,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

En el grupo de los hombres se observó la misma asociación entre los portadores del alelo T y un peor perfil lipídico, así como niveles más elevados de glucosa, sin que resultase estadísticamente significativa la asociación (tabla 4.33).

Tabla 4.33. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del TCF7L2, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	CC	13	218,31	40,69	177,00	304,00	
	CT/TT	29	213,45	46,82	90,00	308,00	,748
	Total	42	214,95	44,57	90,00	308,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	CC	13	136,17	32,47	104,00	208,20	
	CT/TT	27	140,05	38,99	43,00	215,00	,758
	Total	40	138,79	36,62	43,00	215,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	CC	13	54,77	18,80	31,00	100,00	
	CT/TT	27	48,48	12,95	30,00	74,00	,223
	Total	40	50,53	15,15	30,00	100,00	
Triglicéridos (mg/dL)	CC	13	138,00	71,89	60,00	342,00	
	CT/TT	29	142,69	101,95	49,00	426,00	,882
	Total	42	141,24	92,82	49,00	426,00	
Ln Triglicéridos	CC	13	4,83	,44	4,09	5,83	
	CT/TT	29	4,77	,60	3,89	6,05	,744
	Total	42	4,79	,55	3,89	6,05	
Glucosa (mg/dL)	CC	13	89,69	10,67	76,00	115,00	
	CT/TT	27	96,48	25,96	73,00	210,00	,373
	Total	40	94,28	22,24	73,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

4.4.3.3 Efectos sobre la respuesta a la dieta

Posteriormente, se estudió la influencia de este polimorfismo determinando la respuesta a la dieta, tanto en las variaciones de parámetros antropométricos y de composición corporal, como en las concentraciones plasmáticas de lípidos y glucemia.

Tras emplear el análisis de medidas repetidas, se observó una interacción estadísticamente significativa entre el polimorfismo del TCF7L2 y los cambios en el peso, IMC, perímetro de cintura e ICC, en respuesta a la dieta.

En la tabla 4.34, se muestran las medias estimadas del cambio de parámetros antropométricos en función del genotipo del TCF7L2. Los portadores del alelo T respondían a la dieta con descensos mayores de peso, IMC, perímetro de cintura e ICC.

Tabla 4.34. Medias estimadas del cambio de parámetros antropométricos tras la dieta, en función del genotipo del TCF7L2

	<i>Media</i>	<i>CC</i>	<i>CT/TT</i>	<i>p</i> <i>interacción</i> <i>gen*dieta</i>
Peso (kg)	Basal	71,49	75,01	0,020
	Final	69,52	72,59	
	Cambio	-1,81	-2,29	
IMC (kg/m ²)	Basal	25,28	26,36	0,028
	Final	24,58	25,51	
	Cambio	-0,66	-0,82	
Cintura (cm)	Basal	90,04	92,62	0,008
	Final	87,96	89,41	
	Cambio	-2,21	-3,32	
Índice Cintura/Cadera	Basal	0,906	0,912	0,009
	Final	0,904	0,897	
	Cambio	-0,002	-0,016	

p = valor de p en la interacción gen*dieta que muestra la heterogeneidad de los cambios en los parámetros antropométricos analizados antes y después de la dieta, según el genotipo.

No se observó ninguna interacción gen*dieta entre el polimorfismo del TCF7L2 y los parámetros lipídicos, ni en la glucemia.

4.4.4 Efectos del polimorfismo -2548G/A en el gen de la Leptina

4.4.4.1 Efectos sobre parámetros antropométricos y de composición corporal basales

Se analizó la asociación entre el polimorfismo -2548G/A del gen de la leptina y las variables antropométricas y de composición corporal basales. Los portadores del alelo G presentaban mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, ICC y masa grasa que los homocigotos AA. La asociación fue estadísticamente significativa en el análisis crudo para el peso (tabla 4.35), pero esta asociación perdió la significación estadística al realizar un análisis multivariante ajustando por edad y sexo ($p=0,390$).

Tabla 4.35. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la leptina

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	AA	33	66,62	10,49	50,80	91,00	,042
	AG/GG	131	72,42	15,33	41,90	124,60	
	Total	164	71,25	14,64	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	AA	33	24,75	3,28	18,30	32,09	,096
	AG/GG	131	26,26	4,90	17,90	43,11	
	Total	164	25,95	4,65	17,90	43,11	
Cintura (cm)	AA	33	87,35	9,82	70,00	108,00	,144
	AG/GG	131	90,91	13,02	67,00	125,00	
	Total	164	90,20	12,50	67,00	125,00	
Cadera (cm)	AA	28	99,91	7,75	87,00	120,00	,303
	AG/GG	110	102,26	11,36	55,00	140,00	
	Total	138	101,79	10,75	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	AA	28	,88	,07	,76	1,03	,299
	AG/GG	110	,90	,09	,70	1,33	
	Total	138	,89	,09	,70	1,33	
Masa Grasa (Kg)	AA	19	22,06	8,81	8,00	40,40	,681
	AG/GG	73	23,21	11,26	4,90	62,90	
	Total	92	22,97	10,76	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

En las mujeres se mantuvo la misma asociación entre el polimorfismo -2548G/A del gen de la leptina y los parámetros antropométricos y de composición corporal basales. Aunque las portadoras del alelo G presentaron mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, ICC y masa grasa, los resultados no fueron estadísticamente significativos (tabla 4.36).

Tabla 4.36. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la leptina, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	AA	28	65,04	9,93	50,80	90,50	,163
	AG/GG	94	69,40	15,49	41,90	124,60	
	Total	122	68,40	14,48	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	AA	28	24,56	3,26	18,30	32,09	,134
	AG/GG	94	26,17	5,33	17,90	43,11	
	Total	122	25,80	4,97	17,90	43,11	
Cintura (cm)	AA	28	86,20	9,44	70,00	108,00	,365
	AG/GG	94	88,72	13,76	67,00	125,00	
	Total	122	88,14	12,90	67,00	125,00	
Cadera (cm)	AA	23	100,33	8,28	87,00	120,00	,389
	AG/GG	77	102,79	12,87	55,00	140,00	
	Total	100	102,23	11,98	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	AA	23	,86	,06	,76	,98	,683
	AG/GG	77	,87	,09	,70	1,33	
	Total	100	,87	,08	,70	1,33	
Masa Grasa (Kg)	AA	17	23,40	8,33	8,00	40,40	,679
	AG/GG	53	24,70	11,99	4,90	62,90	
	Total	70	24,39	11,17	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

En los hombres, los portadores del alelo G presentaron mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera y masa grasa, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos (tabla 4.37).

Tabla 4.37. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la leptina, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	AA	5	75,52	9,93	66,50	91,00	
	AG/GG	37	80,08	12,02	57,70	110,00	,423
	Total	42	79,54	11,78	57,70	110,00	
IMC (Kg/m ²)	AA	5	25,79	3,57	20,80	30,41	
	AG/GG	37	26,48	3,60	18,70	35,51	,690
	Total	42	26,40	3,56	18,70	35,51	
Cintura (cm)	AA	5	93,80	10,43	81,00	106,00	
	AG/GG	37	96,47	8,89	82,00	121,00	,539
	Total	42	96,15	8,99	81,00	121,00	
Cadera (cm)	AA	5	98,00	4,85	91,00	103,00	
	AG/GG	33	101,03	6,64	87,00	119,00	,335
	Total	38	100,63	6,46	87,00	119,00	
Índice Cintura/Cadera	AA	5	,96	,07	,89	1,03	
	AG/GG	33	,96	,04	,88	1,06	,802
	Total	38	,96	,05	,88	1,06	
Masa grasa (Kg)	AA	2	10,70	,28	10,50	10,90	
	AG/GG	20	19,26	7,98	7,60	38,90	,154
	Total	22	18,48	8,00	7,60	38,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

4.4.4.2 Efectos sobre parámetros bioquímicos basales

Se encontró asociación entre el polimorfismo -2548G/A del gen de la leptina y las variables bioquímicas basales. Los portadores del alelo G presentaban concentraciones plasmáticas mayores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos y glucosa que los homocigotos AA. Esta relación del alelo G con parámetros lipídicos basales sólo resultó estadísticamente significativa en el caso del colesterol total y el colesterol LDL (tabla 4.38), la significación estadística se mantuvo al realizar un análisis multivariante ajustado por edad y sexo (colesterol total: $p=0,015$; colesterol LDL: $p=0,032$).

Tabla 4.38. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la leptina

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	AA	31	186,71	29,23	138,00	251,00	
	AG/GG	131	209,75	47,04	90,00	353,00	,010
	Total	162	205,34	45,04	90,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	AA	29	109,70	34,03	53,20	179,20	
	AG/GG	124	128,19	41,85	43,00	254,00	,028
	Total	153	124,68	41,03	43,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	AA	29	58,83	17,16	21,00	100,00	
	AG/GG	124	59,31	15,81	30,00	103,00	,885
	Total	153	59,22	16,02	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	AA	31	94,68	33,59	34,00	180,00	
	AG/GG	131	117,27	73,94	30,00	426,00	,099
	Total	162	112,94	68,59	30,00	426,00	
Ln Triglicéridos	AA	31	4,48	,38	3,53	5,19	
	AG/GG	131	4,61	,55	3,40	6,05	,245
	Total	162	4,58	,52	3,40	6,05	
Glucosa (mg/dL)	AA	30	90,77	12,17	79,00	142,00	
	AG/GG	124	91,18	16,95	62,00	210,00	,901
	Total	154	91,10	16,10	62,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

En las mujeres, las portadoras del alelo G presentaron concentraciones en sangre mayores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos. Esta relación sólo fue estadísticamente significativa para el colesterol total y el colesterol LDL, tanto en el análisis crudo (tabla 4.39), como tras realizar un análisis multivariante ajustado por edad (colesterol total: $p=0,006$; colesterol LDL: $p=0,010$).

Tabla 4.39. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la leptina, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	AA	26	181,88	26,55	138,00	233,00	,009
	AG/GG	94	207,53	47,40	112,00	353,00	
	Total	120	201,98	44,90	112,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	AA	24	102,58	30,50	53,20	179,20	,022
	AG/GG	89	124,30	42,96	45,00	254,00	
	Total	113	119,69	41,48	45,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	AA	24	61,21	17,53	21,00	100,00	,696
	AG/GG	89	62,58	14,64	30,00	103,00	
	Total	113	62,29	15,23	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	AA	26	93,42	34,89	34,00	180,00	,315
	AG/GG	94	105,70	59,14	30,00	331,00	
	Total	120	103,04	54,91	30,00	331,00	
Ln Triglicéridos	AA	26	4,47	,40	3,53	5,19	,595
	AG/GG	94	4,52	,52	3,40	5,80	
	Total	120	4,51	,50	3,40	5,80	
Glucosa (mg/dL)	AA	25	91,12	13,14	79,00	142,00	,629
	AG/GG	89	89,66	13,33	62,00	186,00	
	Total	114	89,98	13,24	62,00	186,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

En los hombres, los portadores del alelo G presentaron concentraciones en sangre mayores de colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos y glucosa, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos (tabla 4.40).

Tabla 4.40. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la leptina, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	AA	5	211,80	32,63	177,00	251,00	
	AG/GG	37	215,38	46,29	90,00	308,00	,869
	Total	42	214,95	44,57	90,00	308,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	AA	5	143,88	31,51	104,00	175,00	
	AG/GG	35	138,06	37,65	43,00	215,00	,744
	Total	40	138,79	36,62	43,00	215,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	AA	5	47,40	9,94	38,00	64,00	
	AG/GG	35	50,97	15,81	30,00	100,00	,628
	Total	40	50,53	15,15	30,00	100,00	
Triglicéridos (mg/dL)	AA	5	101,20	28,09	60,00	137,00	
	AG/GG	37	146,65	97,33	49,00	426,00	,310
	Total	42	141,24	92,82	49,00	426,00	
Ln Triglicéridos	AA	5	4,58	,31	4,09	4,92	
	AG/GG	37	4,81	,57	3,89	6,05	,382
	Total	42	4,79	,55	3,89	6,05	
Glucosa (mg/dL)	AA	5	89,00	5,74	82,00	97,00	
	AG/GG	35	95,03	23,64	73,00	210,00	,577
	Total	40	94,28	22,24	73,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

4.4.4.3 Efectos sobre la respuesta a la dieta

En el análisis de medidas repetidas de los parámetros antropométricos y de composición corporal, no se encontró ninguna interacción estadísticamente significativa entre el polimorfismo -2548G/A del gen de la leptina y la respuesta a la dieta.

En el análisis de los lípidos plasmáticos y glucemia, se encontró una interacción estadísticamente significativa ($p=0,033$) entre este polimorfismo y la respuesta a la dieta en las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL. Los portadores del alelo G presentaron una media de descenso de 8,97 mg/dl en los niveles plasmáticos de colesterol LDL tras la intervención, mientras que los homocigotos AA presentaron una media de ascenso en los niveles de colesterol LDL de 4,09 mg/dl. Tanto basalmente, como tras la intervención, los homocigotos AA presentaron niveles menores de colesterol LDL con respecto a los portadores del alelo G (figura 4.20).

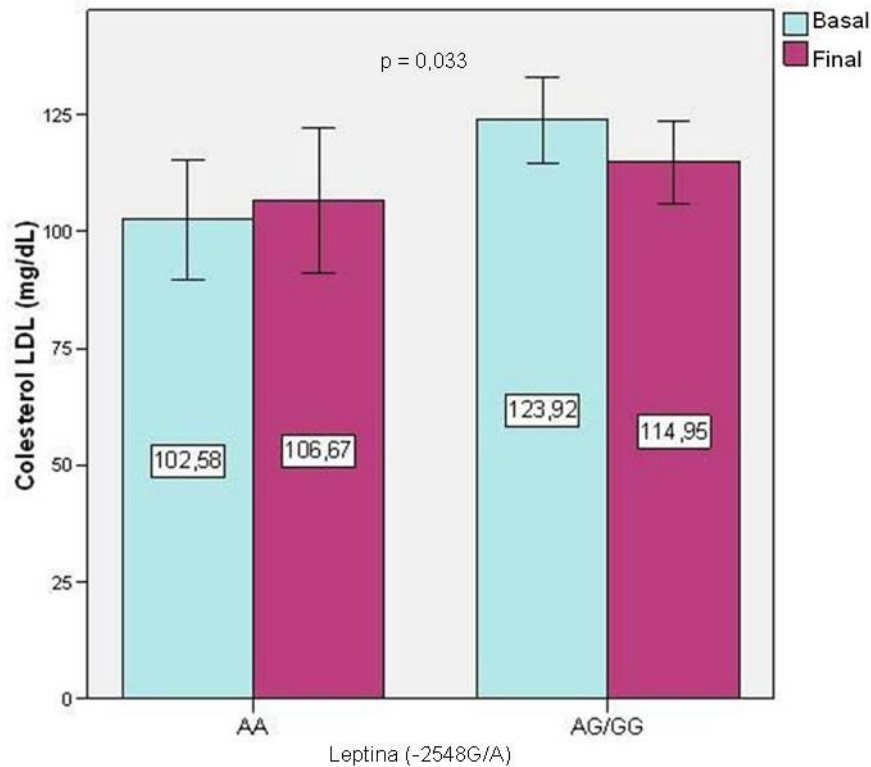


Figura 4.20. Medias estimadas del cambio en los niveles de colesterol LDL tras la dieta, en función del genotipo de la leptina

4.4.5 Efectos del polimorfismo R233Q en el gen del Receptor de la Leptina

4.4.5.1 Efectos sobre parámetros antropométricos y de composición corporal basales

No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa, ni en el análisis crudo, ni en un modelo ajustado por edad y sexo, entre el polimorfismo R233Q en el gen del receptor de la leptina y los parámetros antropométricos y de composición corporal basales. Aunque los homocigotos RR presentaron mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, ICC y masa grasa que los portadores del alelo Q (tabla 4.41).

Tabla 4.41. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del receptor de la leptina

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	RR	60	72,19	13,77	48,00	118,40	,455
	RQ/QQ	103	70,43	14,96	41,90	124,60	
	Total	163	71,08	14,52	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	RR	60	26,10	4,59	18,30	40,20	,648
	RQ/QQ	103	25,76	4,58	17,90	43,11	
	Total	163	25,88	4,57	17,90	43,11	
Cintura (cm)	RR	60	91,45	10,83	68,00	117,00	,280
	RQ/QQ	103	89,26	13,26	67,00	125,00	
	Total	163	90,07	12,43	67,00	125,00	
Cadera (cm)	RR	51	102,22	10,79	82,00	140,00	,588
	RQ/QQ	86	101,20	10,39	55,00	134,00	
	Total	137	101,58	10,51	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	RR	51	,90	,06	,77	1,02	,490
	RQ/QQ	86	,89	,10	,70	1,33	
	Total	137	,89	,09	,70	1,33	
Masa grasa (Kg)	RR	34	23,39	10,90	4,90	55,00	,779
	RQ/QQ	58	22,73	10,77	7,60	62,90	
	Total	92	22,97	10,76	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Entre las mujeres se observó esta misma asociación del polimorfismo con las medias basales antropométricas, aunque no se alcanzó la significación estadística. Los homocigotos RR presentaron mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, ICC y masa grasa que los portadores del alelo Q (tabla 4.42).

Tabla 4.42. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del receptor de la leptina, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	RR	42	69,73	15,04	48,00	118,40	,374
	RQ/QQ	79	67,29	13,84	41,90	124,60	
	Total	121	68,14	14,26	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	RR	42	26,17	5,24	18,30	40,20	,448
	RQ/QQ	79	25,46	4,68	17,90	43,11	
	Total	121	25,70	4,87	17,90	43,11	
Cintura (cm)	RR	42	90,08	11,98	68,00	117,00	,183
	RQ/QQ	79	86,82	13,13	67,00	125,00	
	Total	121	87,95	12,79	67,00	125,00	
Cadera (cm)	RR	36	103,36	12,29	82,00	140,00	,365
	RQ/QQ	63	101,13	11,38	55,00	134,00	
	Total	99	101,94	11,70	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	RR	36	,88	,06	,77	1,02	,421
	RQ/QQ	63	,86	,10	,70	1,33	
	Total	99	,87	,08	,70	1,33	
Masa grasa (Kg)	RR	23	25,66	11,84	4,90	55,00	,509
	RQ/QQ	47	23,76	10,91	8,00	62,90	
	Total	70	24,39	11,17	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Por el contrario, entre los hombres se observó que los portadores del alelo Q presentaban mayor peso, IMC, perímetro de cintura y perímetro de cadera, que los homocigotos RR, pero estos resultados no alcanzaron la significación estadística (tabla 4.43).

Tabla 4.43. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del receptor de la leptina, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	RR	18	77,95	7,90	68,00	96,80	
	RQ/QQ	24	80,73	14,07	57,70	110,00	,455
	Total	42	79,54	11,78	57,70	110,00	
IMC (Kg/m ²)	RR	18	25,93	2,58	21,72	31,25	
	RQ/QQ	24	26,74	4,17	18,70	35,51	,474
	Total	42	26,40	3,56	18,70	35,51	
Cintura (cm)	RR	18	94,64	6,76	85,00	107,00	
	RQ/QQ	24	97,29	10,35	81,00	121,00	,350
	Total	42	96,15	8,99	81,00	121,00	
Cadera (cm)	RR	15	99,47	5,14	87,00	111,00	
	RQ/QQ	23	101,39	7,20	90,00	119,00	,377
	Total	38	100,63	6,46	87,00	119,00	
Índice Cintura/Cadera	RR	15	,96	,04	,89	1,02	
	RQ/QQ	23	,96	,05	,88	1,06	,636
	Total	38	,96	,05	,88	1,06	
Masa grasa (Kg)	RR	11	18,64	6,84	10,00	27,50	
	RQ/QQ	11	18,32	9,36	7,60	38,90	,928
	Total	22	18,48	8,00	7,60	38,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

4.4.5.2 Efectos sobre parámetros bioquímicos basales

En cuanto a las variables lipídicas y glucemia, no se encontró en ellas ninguna asociación estadísticamente significativa para este polimorfismo, ni en el análisis crudo, ni en un modelo ajustado por edad y sexo. Sin embargo, sí que se observó entre los portadores del alelo Q niveles menores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, así como niveles mayores de colesterol HDL y glucemia (tabla 4.44).

Tabla 4.44. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del receptor de la leptina

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	RR	59	208,53	46,09	127,00	331,00	
	RQ/QQ	102	203,25	44,69	90,00	353,00	,476
	Total	161	205,18	45,14	90,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	RR	56	128,17	39,01	50,00	221,80	
	RQ/QQ	96	122,26	42,24	43,00	254,00	,394
	Total	152	124,44	41,05	43,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	RR	56	58,46	17,85	21,00	103,00	
	RQ/QQ	96	59,80	14,94	33,00	100,00	,621
	Total	152	59,31	16,03	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	RR	59	123,14	71,27	34,00	426,00	
	RQ/QQ	102	106,98	66,97	30,00	416,00	,152
	Total	161	112,90	68,80	30,00	426,00	
Ln Triglicéridos	RR	59	4,68	,51	3,53	6,05	
	RQ/QQ	102	4,52	,53	3,40	6,03	,068
	Total	161	4,58	,52	3,40	6,05	
Glucosa (mg/dL)	RR	58	89,34	9,01	79,00	128,00	
	RQ/QQ	95	91,17	16,58	62,00	210,00	,442
	Total	153	90,48	14,19	62,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

Entre las mujeres, las portadoras del alelo Q también presentaron niveles menores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, así como niveles mayores de colesterol HDL y glucemia. Pero esta asociación no fue estadísticamente significativa (tabla 4.45).

Tabla 4.45. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del receptor de la leptina, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	RR	41	202,00	48,54	127,00	331,00	,963
	RQ/QQ	78	201,59	43,37	112,00	353,00	
	Total	119	201,73	45,01	112,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	RR	39	120,03	39,37	50,00	221,80	,895
	RQ/QQ	73	118,93	42,82	45,00	254,00	
	Total	112	119,31	41,48	45,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	RR	39	61,51	16,60	21,00	103,00	,637
	RQ/QQ	73	62,95	14,50	33,00	100,00	
	Total	112	62,45	15,20	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	RR	41	109,85	54,73	34,00	331,00	,320
	RQ/QQ	78	99,24	55,32	30,00	318,00	
	Total	119	102,90	55,12	30,00	331,00	
Ln Triglicéridos	RR	41	4,59	,47	3,53	5,80	,194
	RQ/QQ	78	4,47	,51	3,40	5,76	
	Total	119	4,51	,50	3,40	5,80	
Glucosa (mg/dL)	RR	40	88,60	6,80	81,00	111,00	,667
	RQ/QQ	73	89,42	10,99	62,00	142,00	
	Total	113	89,13	9,69	62,00	142,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

También entre los hombres, se observó esta misma asociación entre el alelo Q y niveles menores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, así como niveles mayores de y glucemia. El colesterol HDL fue menor en los portadores del alelo Q, pero esta asociación no fue estadísticamente significativa (tabla 4.46).

Tabla 4.46. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del receptor de la leptina, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	RR	18	223,39	36,98	177,00	304,00	
	RQ/QQ	24	208,63	49,33	90,00	308,00	,294
	Total	42	214,95	44,57	90,00	308,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	RR	17	146,85	31,90	110,00	208,20	
	RQ/QQ	23	132,83	39,37	43,00	215,00	,236
	Total	40	138,79	36,62	43,00	215,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	RR	17	51,47	19,15	30,00	100,00	
	RQ/QQ	23	49,83	11,78	33,00	74,00	,739
	Total	40	50,53	15,15	30,00	100,00	
Triglicéridos (mg/dL)	RR	18	153,39	94,28	51,00	426,00	
	RQ/QQ	24	132,13	92,67	49,00	416,00	,469
	Total	42	141,24	92,82	49,00	426,00	
Ln Triglicéridos	RR	18	4,89	,54	3,93	6,05	
	RQ/QQ	24	4,71	,56	3,89	6,03	,323
	Total	42	4,79	,55	3,89	6,05	
Glucosa (mg/dL)	RR	18	91,00	12,72	79,00	128,00	
	RQ/QQ	22	96,95	27,76	73,00	210,00	,407
	Total	40	94,28	22,24	73,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

4.4.5.3 Efectos sobre la respuesta a la dieta

No se encontró, ni para las variables antropométricas y de composición corporal, ni para las variables bioquímicas, ninguna influencia sobre el efecto de la dieta por parte de este polimorfismo, que fuese estadísticamente significativa.

4.4.6 Efectos del polimorfismo Pro12Ala (rs1801282) en el gen del PPAR γ

4.4.6.1 Efectos sobre parámetros antropométricos y de composición corporal basales

En la tabla 4.47, se presentan las medias basales de los parámetros antropométricos y de composición corporal en función del genotipo del PPAR γ . En el análisis crudo se observó que el alelo Ala se asociaba, de forma estadísticamente significativa, a mayor peso y perímetro de cintura. El alelo Ala también se asoció, aunque de forma no estadísticamente significativa, a mayor IMC, perímetro de cadera, ICC y masa grasa. Sin embargo, en el análisis multivariante de estas asociaciones ajustando por edad y sexo, tan sólo se alcanzó la significación estadística en la asociación del polimorfismo con el perímetro de cintura ($p=0,025$) y con el ICC ($p=0,043$).

Tras agrupar a los portadores del alelo Ala (Pro12Ala y Ala/Ala), en el análisis crudo se alcanzó la significación estadística en el caso de la masa grasa ($p=0,039$). Después de realizar un análisis multivariante ajustando por edad y sexo, la asociación del polimorfismo con la masa grasa dejó de ser estadísticamente significativa ($p=0,101$), sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa con el perímetro de cintura ($p=0,007$) y con el ICC ($p=0,012$).

Tabla 4.47. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del PPAR γ

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	Pro12Pro	137	70,72	14,93	41,90	124,60	,037
	Pro12Ala	17	75,09	14,29	53,20	107,90	
	Ala/ala	2	95,75	6,72	91,00	100,50	
	Total	156	71,51	15,05	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	Pro12Pro	137	25,75	4,66	17,90	43,11	,147
	Pro12Ala	17	27,28	4,90	21,50	40,20	
	Ala/ala	2	30,90	,70	30,41	31,40	
	Total	156	25,98	4,70	17,90	43,11	
Cintura (cm)	Pro12Pro	137	89,14	12,22	67,00	125,00	,014
	Pro12Ala	17	95,53	11,12	76,00	117,00	
	Ala/ala	2	108,00	2,83	106,00	110,00	
	Total	156	90,07	12,33	67,00	125,00	
Cadera (cm)	Pro12Pro	112	101,07	10,64	55,00	140,00	,203
	Pro12Ala	16	105,72	10,01	93,00	127,00	
	Ala/ala	2	107,00	5,66	103,00	111,00	
	Total	130	101,73	10,59	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	Pro12Pro	112	,89	,09	,70	1,33	,108
	Pro12Ala	16	,91	,06	,81	,99	
	Ala/ala	2	1,01	,03	,99	1,03	
	Total	130	,89	,09	,70	1,33	
Masa grasa (Kg)	Pro12Pro	81	22,22	10,69	4,90	62,90	,119
	Pro12Ala	11	29,03	10,33	15,00	54,10	
	Ala/ala	1	29,80	.	29,80	29,80	
	Total	93	23,11	10,78	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Aunque entre las mujeres no se encontró ningún caso de homocigosis Ala/Ala, el alelo Ala se asoció de forma estadísticamente significativa, tanto en el análisis crudo como en un análisis multivariante ajustando por edad, a mayor perímetro de cintura. De forma no significativa, las mujeres portadoras del alelo Ala presentaron también mayor peso, IMC, perímetro de cadera, ICC y masa grasa, en el análisis crudo (tabla 4.48). Sin embargo, sí que se alcanzó la significación estadística en la asociación del polimorfismo y el ICC en el análisis multivariante ajustado por edad ($p=0,025$).

Tabla 4.48. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del PPAR γ , en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	Pro12Pro	101	67,26	14,02	41,90	124,60	
	Pro12Ala	15	74,40	15,14	53,20	107,90	,071
	Total	116	68,18	14,31	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	Pro12Pro	101	25,48	4,94	17,90	43,11	
	Pro12Ala	15	27,42	5,19	21,50	40,20	,162
	Total	116	25,73	4,99	17,90	43,11	
Cintura (cm)	Pro12Pro	101	86,70	12,19	67,00	125,00	
	Pro12Ala	15	95,07	11,79	76,00	117,00	,014
	Total	116	87,78	12,41	67,00	125,00	
Cadera (cm)	Pro12Pro	80	101,13	11,83	55,00	140,00	
	Pro12Ala	14	106,54	10,47	93,00	127,00	,112
	Total	94	101,93	11,75	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	Pro12Pro	80	,86	,09	,70	1,33	
	Pro12Ala	14	,89	,05	,81	,98	,170
	Total	94	,87	,08	,70	1,33	
Masa grasa (Kg)	Pro12Pro	59	23,52	11,19	4,90	62,90	
	Pro12Ala	11	29,03	10,33	15,00	54,10	,135
	Total	70	24,39	11,17	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Entre los hombres se observó que los portadores del alelo Ala presentan mayor peso, IMC, perímetro de cintura, perímetro de cadera, ICC y masa grasa. Aunque en el análisis crudo no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre este polimorfismo y los parámetros antropométricos y de composición corporal basales (tabla 4.49), sí que se observó, tras realizar un análisis multivariante ajustando por edad, la asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo y el perímetro de cintura ($p=0,040$) y de cadera ($p=0,030$).

Tabla 4.49. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del PPAR γ , en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	Pro12Pro	36	80,43	13,12	57,70	115,40	
	Pro12Ala/AlaAla	4	88,00	9,77	79,50	100,50	,272
	Total	40	81,18	12,93	57,70	115,40	
IMC (Kg/m ²)	Pro12Pro	36	26,49	3,73	18,70	35,51	
	Pro12Ala/AlaAla	4	28,59	2,98	24,72	31,40	,286
	Total	40	26,70	3,69	18,70	35,51	
Cintura (cm)	Pro12Pro	36	95,96	9,56	81,00	121,00	
	Pro12Ala/AlaAla	4	103,50	5,51	98,00	110,00	,132
	Total	40	96,71	9,47	81,00	121,00	
Cadera (cm)	Pro12Pro	32	100,94	7,00	87,00	119,00	
	Pro12Ala/AlaAla	4	103,50	5,26	99,00	111,00	,486
	Total	36	101,22	6,82	87,00	119,00	
Índice Cintura/Cadera	Pro12Pro	32	,96	,05	,88	1,06	
	Pro12Ala/AlaAla	4	1,00	,02	,99	1,03	,077
	Total	36	,96	,05	,88	1,06	
Masa grasa (Kg)	Pro12Pro	22	18,74	8,47	7,60	38,90	
	Pro12Ala/AlaAla	1	29,80	.	29,80	29,80	,216
	Total	23	19,22	8,59	7,60	38,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

4.4.6.2 Efectos sobre parámetros bioquímicos basales

En la tabla 4.50, se presentan las medias basales de los parámetros bioquímicos en función del genotipo del PPAR γ . Se observó que los portadores del alelo Ala presentaban niveles mayores de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y glucosa, así como niveles menores de colesterol HDL. Esta asociación no fue estadísticamente significativa, ni en el análisis crudo, ni en un modelo ajustado por edad y sexo.

Tabla 4.50. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del PPAR γ

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	Pro12Pro	135	205,90	45,47	112,00	353,00	
	Pro12Ala/AlaAla	19	207,26	43,14	137,00	305,00	,902
	Total	154	206,06	45,05	112,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	Pro12Pro	127	125,61	40,72	45,00	254,00	
	Pro12Ala/AlaAla	17	127,32	44,89	68,00	220,00	,872
	Total	144	125,81	41,07	45,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	Pro12Pro	127	59,71	16,33	21,00	103,00	
	Pro12Ala/AlaAla	17	55,65	12,00	35,00	74,00	,324
	Total	144	59,23	15,90	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	Pro12Pro	135	112,44	67,77	30,00	426,00	
	Pro12Ala/AlaAla	19	120,26	66,32	40,00	293,00	,637
	Total	154	113,40	67,43	30,00	426,00	
Ln Triglicéridos	Pro12Pro	135	4,58	,52	3,40	6,05	
	Pro12Ala/AlaAla	19	4,67	,50	3,69	5,68	,505
	Total	154	4,59	,52	3,40	6,05	
Glucosa (mg/dL)	Pro12Pro	127	91,43	17,07	62,00	210,00	
	Pro12Ala/AlaAla	19	92,47	10,61	80,00	113,00	,797
	Total	146	91,57	16,35	62,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

Entre las mujeres, las portadoras del alelo Ala también presentaron niveles mayores de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y glucosa, así como niveles menores de colesterol HDL. Esta asociación no fue estadísticamente significativa, ni en el análisis crudo, ni en un modelo ajustado por edad (tabla 4.51).

Tabla 4.51. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del PPAR γ , en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	Pro12Pro	99	201,88	46,28	112,00	353,00	
	Pro12Ala/AlaAla	15	204,33	43,18	137,00	305,00	,847
	Total	114	202,20	45,71	112,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	Pro12Pro	93	120,45	42,15	45,00	254,00	
	Pro12Ala/AlaAla	14	120,60	42,77	68,00	220,00	,990
	Total	107	120,47	42,03	45,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	Pro12Pro	93	62,60	15,63	21,00	103,00	
	Pro12Ala/AlaAla	14	57,36	12,12	35,00	74,00	,233
	Total	107	61,92	15,27	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	Pro12Pro	99	99,24	46,90	30,00	318,00	
	Pro12Ala/AlaAla	15	124,00	73,60	40,00	293,00	,083
	Total	114	102,50	51,47	30,00	318,00	
Ln Triglicéridos	Pro12Pro	99	4,49	,47	3,40	5,76	
	Pro12Ala/AlaAla	15	4,67	,55	3,69	5,68	,176
	Total	114	4,51	,49	3,40	5,76	
Glucosa (mg/dL)	Pro12Pro	93	89,75	13,79	62,00	186,00	
	Pro12Ala/AlaAla	15	94,13	10,89	80,00	113,00	,244
	Total	108	90,36	13,46	62,00	186,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

Entre los hombres, los portadores del alelo Ala también presentaron niveles mayores de colesterol total y colesterol LDL, así como niveles menores de colesterol HDL. Esta asociación no fue estadísticamente significativa, ni en el análisis crudo, ni en un modelo ajustado por edad (tabla 4.52).

Tabla 4.52. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del PPAR γ , en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	Pro12Pro	36	216,94	41,79	146,00	308,00	
	Pro12Ala/AlaAla	4	218,25	47,56	179,00	282,00	,954
	Total	40	217,08	41,73	146,00	308,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	Pro12Pro	34	139,72	33,14	80,80	215,00	
	Pro12Ala/AlaAla	3	158,67	49,37	104,00	200,00	,365
	Total	37	141,26	34,20	80,80	215,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	Pro12Pro	34	51,79	15,79	30,00	100,00	
	Pro12Ala/AlaAla	3	47,67	9,02	39,00	57,00	,661
	Total	37	51,46	15,31	30,00	100,00	
Triglicéridos (mg/dL)	Pro12Pro	36	148,72	97,88	49,00	426,00	
	Pro12Ala/AlaAla	4	106,25	27,84	78,00	137,00	,398
	Total	40	144,48	93,94	49,00	426,00	
Ln Triglicéridos	Pro12Pro	36	4,83	,58	3,89	6,05	
	Pro12Ala/AlaAla	4	4,64	,27	4,36	4,92	,521
	Total	40	4,81	,55	3,89	6,05	
Glucosa (mg/dL)	Pro12Pro	34	96,03	23,53	76,00	210,00	
	Pro12Ala/AlaAla	4	86,25	7,54	81,00	97,00	,419
	Total	38	95,00	22,53	76,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

4.4.6.3 Efectos sobre la respuesta a la dieta

Al analizar la influencia de este polimorfismo en los cambios de las variables antropométricas y de composición corporal, en respuesta a la dieta, se encontró una interacción estadísticamente significativa en el IMC y en la masa grasa.

Como se muestra en la figura 4.21, los portadores del alelo Ala presentaron un mayor IMC tanto al inicio como al final de la intervención, sin embargo respondieron a la dieta con una disminución mayor del IMC ($p=0,044$).

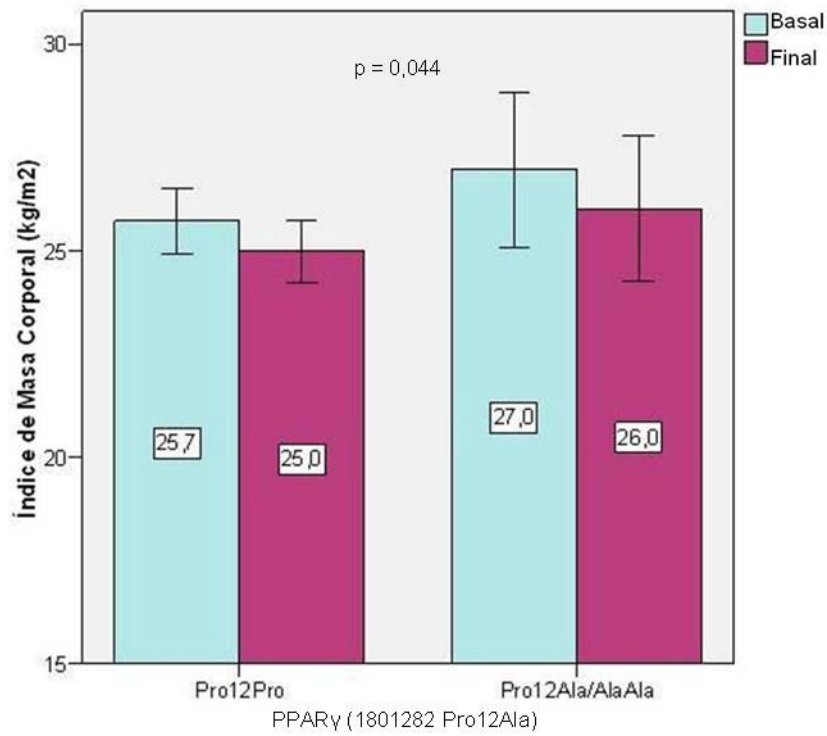


Figura 4.21. Medias estimadas en el cambio de IMC tras la dieta, en función del genotipo del PPAR γ

Como se observa en la figura 4.22, los portadores del alelo Ala presentaron más masa grasa tanto al inicio como al final de la intervención, sin embargo respondieron a la dieta, con una disminución mayor de la masa grasa ($p=0,003$).

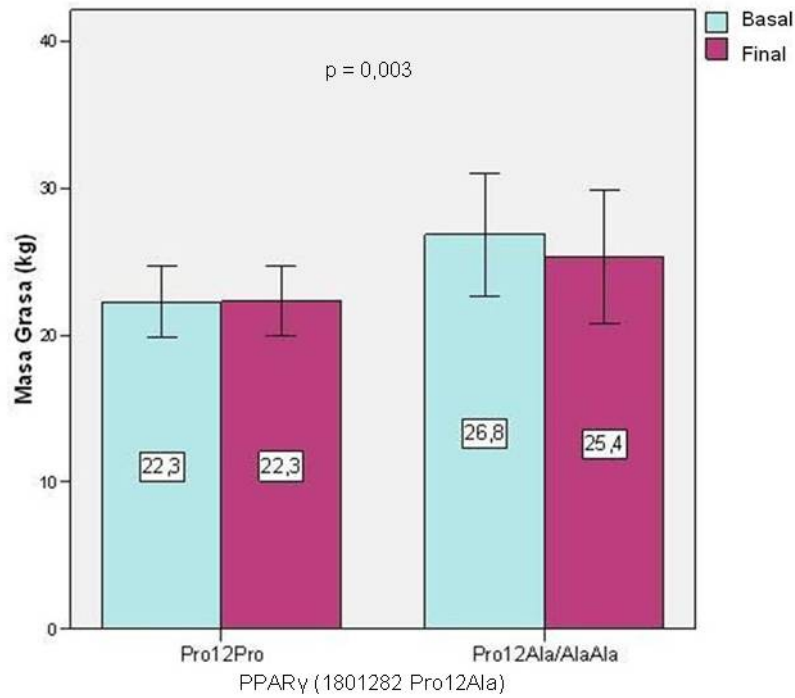


Figura 4.22. Medias estimadas en el cambio de masa grasa tras la dieta, en función del genotipo del PPAR γ

No se encontraron interacciones estadísticamente significativas en el resto de variables antropométricas y de composición corporal, ni en las variables bioquímicas.

4.4.7 Efectos del polimorfismo Gly482Ser (+1564G/A) en el gen del PGC1 α

4.4.7.1 Efectos sobre parámetros antropométricos y de composición corporal basales

El polimorfismo Gly482Ser del gen del PGC1 α , no presentó ninguna influencia estadísticamente significativa en los parámetros antropométricos y de composición corporal a nivel basal, ni en el análisis crudo, ni en un modelo ajustado por edad y sexo. Sin embargo, sí que se observó que los portadores de la variante S presentaban menor peso, IMC, perímetro de cintura, ICC y masa grasa que los homocigotos GG (tabla 4.53).

Tabla 4.53. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del PGC1 α

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	GG	68	72,09	15,60	48,00	124,60	,581
	GS/SS	85	70,76	14,07	41,90	118,40	
	Total	153	71,35	14,73	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	GG	68	26,15	4,87	18,30	43,11	,802
	GS/SS	85	25,96	4,54	17,90	40,20	
	Total	153	26,04	4,68	17,90	43,11	
Cintura (cm)	GG	68	91,54	12,77	68,00	125,00	,256
	GS/SS	85	89,28	11,77	67,00	115,00	
	Total	153	90,28	12,24	67,00	125,00	
Cadera (cm)	GG	55	100,24	10,79	55,00	125,00	,144
	GS/SS	72	103,03	10,46	87,00	140,00	
	Total	127	101,82	10,65	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	GG	55	,91	,09	,76	1,33	,056
	GS/SS	72	,88	,08	,71	1,06	
	Total	127	,89	,08	,71	1,33	
Masa grasa (Kg)	GG	44	23,38	11,10	4,90	62,90	,819
	GS/SS	49	22,87	10,60	8,00	55,00	
	Total	93	23,11	10,78	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Al analizar entre las mujeres la influencia del polimorfismo Gly482Ser en los parámetros antropométricos y de composición corporal a nivel basal, se observó una relación estadísticamente significativa con el ICC ($p=0,039$), aunque ésta se perdió tras realizar un análisis multivariante ajustando por edad ($p=0,637$). Las portadoras del alelo S presentaron menor IMC, perímetro de cintura, ICC y masa grasa, así como mayor peso y perímetro de cadera que las homocigotas GG (tabla 4.54).

Tabla 4.54. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del PGC1 α , en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	GG	48	68,45	14,23	48,00	124,60	,983
	GS/SS	67	68,51	14,40	41,90	118,40	
	Total	115	68,49	14,27	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	GG	48	26,06	5,16	18,30	43,11	,802
	GS/SS	67	25,83	4,87	17,90	40,20	
	Total	115	25,93	4,97	17,90	43,11	
Cintura (cm)	GG	48	89,57	13,32	68,00	125,00	,403
	GS/SS	67	87,57	12,02	67,00	114,00	
	Total	115	88,41	12,56	67,00	125,00	
Cadera (cm)	GG	38	99,53	11,94	55,00	125,00	,063
	GS/SS	55	104,15	11,41	87,00	140,00	
	Total	93	102,26	11,79	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	GG	38	,89	,10	,76	1,33	,039
	GS/SS	55	,86	,07	,71	1,01	
	Total	93	,87	,08	,71	1,33	
Masa grasa (Kg)	GG	31	25,72	11,46	4,90	62,90	,379
	GS/SS	39	23,33	10,97	8,00	55,00	
	Total	70	24,39	11,17	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Entre los hombres no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo Gly482Ser y el resto de los parámetros antropométricos y de composición corporal a nivel basal (tabla 4.55).

Tabla 4.55. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del PGC1 α , en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	GG	20	80,81	15,63	57,70	115,40	,688
	GS/SS	18	79,12	8,86	68,20	100,50	
	Total	38	80,01	12,74	57,70	115,40	
IMC (Kg/m ²)	GG	20	26,35	4,19	18,70	35,51	,942
	GS/SS	18	26,44	3,09	22,42	34,60	
	Total	38	26,39	3,66	18,70	35,51	
Cintura (cm)	GG	20	96,28	10,14	81,00	121,00	,828
	GS/SS	18	95,61	8,35	85,00	115,00	
	Total	38	95,96	9,22	81,00	121,00	
Cadera (cm)	GG	17	101,82	7,71	90,00	119,00	,295
	GS/SS	17	99,41	5,27	87,00	111,00	
	Total	34	100,62	6,61	87,00	119,00	
Índice Cintura/Cadera	GG	17	,95	,05	,88	1,03	,460
	GS/SS	17	,96	,05	,89	1,06	
	Total	34	,96	,05	,88	1,06	
Masa grasa (Kg)	GG	13	17,82	8,11	7,60	35,60	,383
	GS/SS	10	21,05	9,29	10,00	38,90	
	Total	23	19,22	8,59	7,60	38,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

4.4.7.2 Efectos sobre parámetros lipídicos basales

El polimorfismo Gly482Ser no mostró una influencia estadísticamente significativa en las concentraciones plasmáticas basales de lípidos y glucemia, ni en el análisis crudo, ni en un modelo ajustado por edad y sexo. Aunque no fueron asociaciones estadísticamente significativas, sí que se observó, tanto en población general como en el análisis por separado de mujeres y hombres, niveles mayores de colesterol HDL y triglicéridos entre los portadores del alelo S (tablas 4.56, 4.57 y 4.58).

Tabla 4.56. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del PGC1 α

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	GG	20	213,45	35,89	153,00	282,00	
	GS/SS	18	211,50	40,00	146,00	304,00	,875
	Total	38	212,53	37,39	146,00	304,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	GG	19	141,96	32,40	80,80	200,00	
	GS/SS	16	133,98	32,55	85,40	208,20	,474
	Total	35	138,31	32,24	80,80	208,20	
Colesterol HDL (mg/dL)	GG	19	49,79	11,69	30,00	74,00	
	GS/SS	16	54,63	19,17	31,00	100,00	,366
	Total	35	52,00	15,51	30,00	100,00	
Triglicéridos (mg/dL)	GG	20	124,20	54,05	49,00	222,00	
	GS/SS	18	145,06	105,38	51,00	426,00	,441
	Total	38	134,08	81,94	49,00	426,00	
Ln Triglicéridos	GG	20	4,73	,44	3,89	5,40	
	GS/SS	18	4,79	,59	3,93	6,05	,726
	Total	38	4,76	,51	3,89	6,05	
Glucosa (mg/dL)	GG	20	91,70	14,52	76,00	128,00	
	GS/SS	17	91,88	8,67	80,00	115,00	,964
	Total	37	91,78	12,03	76,00	128,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

Tabla 4.57. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del PGC1 α , en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo Máximo		p
Colesterol Total (mg/dL)	GG	48	194,38	42,49	127,00	306,00	,172
	GS/SS	65	205,83	44,79	112,00	353,00	
	Total	113	200,96	44,00	112,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	GG	44	115,01	42,07	50,00	221,80	,384
	GS/SS	62	122,20	41,34	45,00	254,00	
	Total	106	119,22	41,60	45,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	GG	44	60,55	14,99	30,00	91,00	,567
	GS/SS	62	62,24	14,99	21,00	100,00	
	Total	106	61,54	14,94	21,00	100,00	
Triglicéridos (mg/dL)	GG	48	95,46	53,74	32,00	318,00	,163
	GS/SS	65	110,31	56,79	30,00	331,00	
	Total	113	104,00	55,76	30,00	331,00	
Ln Triglicéridos	GG	48	4,43	,49	3,47	5,76	,112
	GS/SS	65	4,58	,49	3,40	5,80	
	Total	113	4,52	,50	3,40	5,80	
Glucosa (mg/dL)	GG	47	90,51	11,10	74,00	142,00	,926
	GS/SS	60	90,75	14,76	70,00	186,00	
	Total	107	90,64	13,22	70,00	186,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

Tabla 4.58. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del PGC1 α , en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	GG	20	213,45	35,89	153,00	282,00	
	GS/SS	18	211,50	40,00	146,00	304,00	,875
	Total	38	212,53	37,39	146,00	304,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	GG	19	141,96	32,40	80,80	200,00	
	GS/SS	16	133,98	32,55	85,40	208,20	,474
	Total	35	138,31	32,24	80,80	208,20	
Colesterol HDL (mg/dL)	GG	19	49,79	11,69	30,00	74,00	
	GS/SS	16	54,63	19,17	31,00	100,00	,366
	Total	35	52,00	15,51	30,00	100,00	
Triglicéridos (mg/dL)	GG	20	124,20	54,05	49,00	222,00	
	GS/SS	18	145,06	105,38	51,00	426,00	,441
	Total	38	134,08	81,94	49,00	426,00	
Ln Triglicéridos	GG	20	4,73	,44	3,89	5,40	
	GS/SS	18	4,79	,59	3,93	6,05	,726
	Total	38	4,76	,51	3,89	6,05	
Glucosa (mg/dL)	GG	20	91,70	14,52	76,00	128,00	
	GS/SS	17	91,88	8,67	80,00	115,00	,964
	Total	37	91,78	12,03	76,00	128,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

4.4.7.3 Efectos sobre la respuesta a la dieta

El polimorfismo Gly482Ser presentó una interacción cercana a la significación estadística en la respuesta a la dieta con el ICC ($p=0,046$). Se observó que los portadores del alelo S presentaban un ICC menor que los individuos GG, tanto al inicio como al final de la intervención y que la disminución en el ICC fue menor que en los individuos GG, tras el seguimiento de la dieta (figura 4.23).

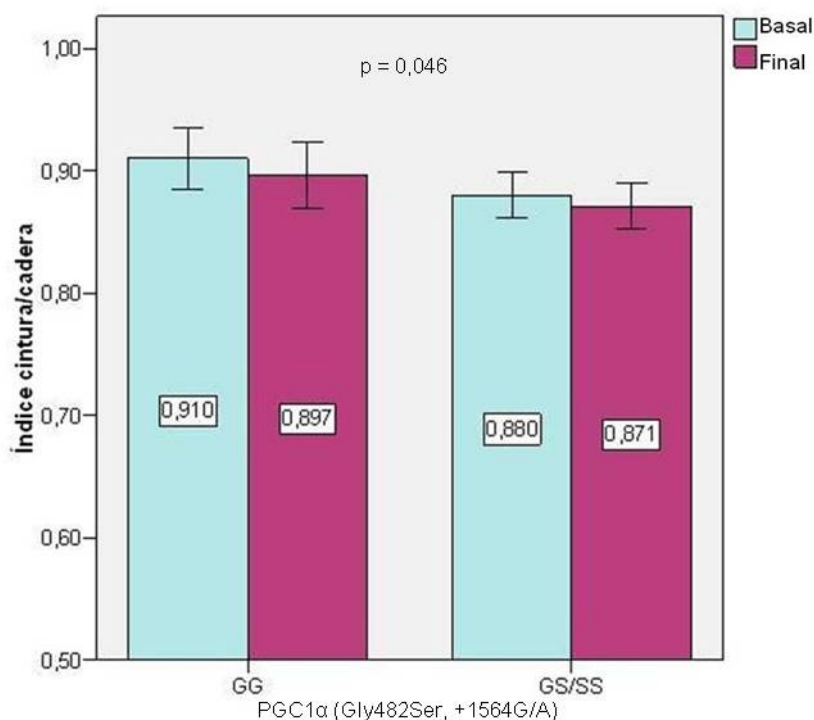


Figura 4.23. Medias estimadas del cambio en los niveles de ICC tras la dieta, en función del genotipo del PGC1α

No se observó ninguna otra interacción estadísticamente significativa entre este polimorfismo y la respuesta a la dieta, en el resto de parámetros antropométricos y bioquímicos.

4.4.8 Efectos del polimorfismo rs69939609 en el gen FTO

4.4.8.1 Efectos sobre parámetros antropométricos y de composición corporal basales

El polimorfismo rs69939609 del gen FTO no presentó ninguna asociación estadísticamente significativa en los parámetros antropométricos y de composición corporal a nivel basal, ni en el modelo crudo, ni en un modelo ajustado por edad y sexo ($p= 0,382$). Se observó que los portadores de la variante A presentaban más peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, pero menor ICC y masa grasa que los homocigotos TT (tabla 4.59).

Tabla 4.59. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del FTO

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	TT	55	69,13	12,76	50,20	115,40	,232
	TA/AA	108	71,97	15,00	41,90	118,40	
	Total	163	71,01	14,31	41,90	118,40	
IMC (Kg/m ²)	TT	55	25,58	3,87	18,30	39,05	,572
	TA/AA	108	26,00	4,76	17,90	40,20	
	Total	163	25,86	4,47	17,90	40,20	
Cintura (cm)	TT	55	89,85	11,76	68,00	116,00	,918
	TA/AA	108	90,06	12,55	67,00	124,00	
	Total	163	89,99	12,25	67,00	124,00	
Cadera (cm)	TT	46	99,99	9,82	55,00	120,00	,163
	TA/AA	92	102,71	11,14	82,00	140,00	
	Total	138	101,80	10,76	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	TT	46	,90	,11	,70	1,33	,284
	TA/AA	92	,89	,07	,71	1,03	
	Total	138	,89	,09	,70	1,33	
Masa Grasa (Kg)	TT	27	25,54	8,32	11,40	40,90	,076
	TA/AA	65	21,49	10,45	4,90	55,00	
	Total	92	22,68	10,00	4,90	55,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Al analizar entre las mujeres la asociación del polimorfismo rs69939609 del gen FTO en los parámetros antropométricos a nivel basal, tampoco se observó ninguna relación estadísticamente significativa, ni en el análisis crudo, ni en un modelo ajustado por edad. Del mismo modo que en el análisis del conjunto de la muestra, se observó que las portadoras de la variante A presentaban más peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, pero menor ICC y masa grasa que las homocigotas TT (tabla 4.60).

Tabla 4.60. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del FTO, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	TT	43	65,78	10,03	50,20	94,90	
	TA/AA	78	69,12	15,14	41,90	118,40	,197
	Total	121	67,93	13,60	41,90	118,40	
IMC (Kg/m ²)	TT	43	25,25	3,93	18,30	39,05	
	TA/AA	78	25,88	5,13	17,90	40,20	,481
	Total	121	25,66	4,73	17,90	40,20	
Cintura (cm)	TT	43	87,12	11,24	68,00	116,00	
	TA/AA	78	88,24	13,21	67,00	124,00	,639
	Total	121	87,84	12,51	67,00	124,00	
Cadera (cm)	TT	34	99,59	11,01	55,00	120,00	
	TA/AA	66	103,58	12,31	82,00	140,00	,115
	Total	100	102,23	11,98	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	TT	34	,88	,11	,70	1,33	
	TA/AA	66	,86	,06	,71	1,00	,493
	Total	100	,87	,08	,70	1,33	
Masa Grasa (Kg)	TT	21	25,12	8,38	11,40	40,90	
	TA/AA	48	23,26	10,97	4,90	55,00	,491
	Total	69	23,83	10,22	4,90	55,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Al analizar entre los hombres la relación del polimorfismo rs69939609 del gen FTO con el ICC y la masa grasa o con el perímetro de cadera, ésta fue estadísticamente significativa: los portadores del alelo A presentaron menor ICC y menos masa grasa que los homocigotos TT. Esta asociación estadísticamente significativa se mantuvo tras realizar un análisis multivariante ajustando por edad (ICC: $p=0,011$; Masa grasa: $p=0,042$).

El resto de parámetros antropométricos y de composición corporal no presentó ninguna asociación estadísticamente significativa con el polimorfismo, pero se observó, al contrario que sucedía entre las mujeres, que los portadores del alelo A presentaron menos peso, menos IMC y menos perímetro de cintura y cadera (tabla 4.61).

Tabla 4.61. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del FTO, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	TT	12	81,14	14,61	59,90	115,40	
	TA/AA	30	79,38	11,94	57,70	110,00	,688
	Total	42	79,88	12,60	57,70	115,40	
IMC (Kg/m2)	TT	12	26,77	3,53	22,88	34,60	
	TA/AA	30	26,30	3,70	18,70	35,51	,709
	Total	42	26,43	3,61	18,70	35,51	
Cintura (cm)	TT	12	99,67	7,85	89,00	115,00	
	TA/AA	30	94,82	9,27	81,00	121,00	,119
	Total	42	96,20	9,07	81,00	121,00	
Cadera (cm)	TT	12	101,13	5,39	93,00	113,00	
	TA/AA	26	100,48	7,12	87,00	119,00	,783
	Total	38	100,68	6,55	87,00	119,00	
Índice Cintura/Cadera	TT	12	,98	,04	,93	1,06	
	TA/AA	26	,95	,04	,88	1,03	,021
	Total	38	,96	,05	,88	1,06	
Masa grasa (Kg)	TT	6	27,02	8,73	16,70	38,90	
	TA/AA	17	16,47	6,85	7,60	29,80	,006
	Total	23	19,22	8,59	7,60	38,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

4.4.8.2 Efectos sobre parámetros bioquímicos basales

El polimorfismo rs69939609 del gen FTO no mostró una influencia basal estadísticamente significativa en las concentraciones plasmáticas de lípidos o glucemia, ni en el análisis crudo, ni tras realizar un análisis multivariante ajustando por edad y sexo. Aunque no fueron asociaciones estadísticamente significativas, se observó, tanto en población general como en el análisis por separado de mujeres y hombres, niveles mayores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y glucosa, y niveles menores de triglicéridos entre los portadores del alelo A (tablas 4.62, 4.63 y 4.64).

Tabla 4.62. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del FTO

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	TT	53	201,47	41,14	90,00	304,00	
	TA/AA	108	206,95	47,15	112,00	353,00	,471
	Total	161	205,15	45,21	90,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	TT	48	122,00	39,26	43,00	233,80	
	TA/AA	103	125,82	42,19	45,00	254,00	,597
	Total	151	124,61	41,19	43,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	TT	48	57,69	14,52	30,00	91,00	
	TA/AA	103	60,18	16,72	21,00	103,00	,375
	Total	151	59,39	16,04	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	TT	53	124,72	80,83	33,00	426,00	
	TA/AA	108	107,66	61,59	30,00	416,00	,139
	Total	161	113,27	68,74	30,00	426,00	
Ln Triglicéridos	TT	53	4,66	,57	3,50	6,05	
	TA/AA	108	4,55	,50	3,40	6,03	,202
	Total	161	4,59	,52	3,40	6,05	
Glucosa (mg/dL)	TT	49	89,57	12,57	62,00	142,00	
	TA/AA	104	90,62	13,11	74,00	186,00	,642
	Total	153	90,28	12,91	62,00	186,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

Tabla 4.63. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del FTO, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	TT	41	200,59	38,30	127,00	301,00	
	TA/AA	78	203,22	48,28	112,00	353,00	,763
	Total	119	202,31	44,94	112,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	TT	38	117,88	37,48	62,00	233,80	
	TA/AA	74	120,81	43,85	45,00	254,00	,726
	Total	112	119,82	41,65	45,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	TT	38	60,34	13,50	30,00	91,00	
	TA/AA	74	63,57	15,94	21,00	103,00	,289
	Total	112	62,47	15,17	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	TT	41	115,90	60,71	33,00	318,00	
	TA/AA	78	96,62	51,05	30,00	331,00	,069
	Total	119	103,26	55,09	30,00	331,00	
Ln Triglicéridos	TT	41	4,62	,52	3,50	5,76	
	TA/AA	78	4,46	,48	3,40	5,80	,077
	Total	119	4,51	,50	3,40	5,80	
Glucosa (mg/dL)	TT	38	89,87	13,02	62,00	142,00	
	TA/AA	75	89,89	13,47	74,00	186,00	,993
	Total	113	89,88	13,26	62,00	186,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

Tabla 4.64. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del FTO, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	TT	12	204,50	51,53	90,00	304,00	
	TA/AA	30	216,67	43,37	146,00	308,00	,441
	Total	42	213,19	45,54	90,00	308,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	TT	10	137,64	43,96	43,00	208,20	
	TA/AA	29	138,59	35,16	80,80	215,00	,945
	Total	39	138,35	36,99	43,00	215,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	TT	10	47,60	14,45	33,00	78,00	
	TA/AA	29	51,55	15,76	30,00	100,00	,490
	Total	39	50,54	15,34	30,00	100,00	
Triglicéridos (mg/dL)	TT	12	154,83	127,31	49,00	426,00	
	TA/AA	30	136,37	76,80	51,00	416,00	,566
	Total	42	141,64	92,69	49,00	426,00	
Ln Triglicéridos	TT	12	4,79	,71	3,89	6,05	
	TA/AA	30	4,79	,49	3,93	6,03	,973
	Total	42	4,79	,55	3,89	6,05	
Glucosa (mg/dL)	TT	11	88,55	11,40	73,00	115,00	
	TA/AA	29	92,48	12,16	76,00	128,00	,359
	Total	40	91,40	11,95	73,00	128,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

4.4.8.3 Efectos sobre la respuesta a la dieta

El polimorfismo rs69939609 del gen FTO no presentó ninguna interacción estadísticamente significativa en la respuesta a la dieta, ni respecto a los parámetros antropométricos y de composición corporal, ni respecto a los parámetros bioquímicos.

4.4.9 Efectos del polimorfismo rs17782313 en el gen de la Melanocortina

4.4.9.1 Efectos sobre parámetros antropométricos y de composición corporal basales

Aunque ninguna diferencia de medias alcanzó la significación estadística respecto al polimorfismo rs17782313 del gen de la melanocortina, ni en el análisis crudo, ni en un

modelo ajustado por edad y sexo, sí que se observó un mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, ICC y masa grasa, en los portadores del alelo C (tabla 4.65).

Tabla 4.65. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la melanocortina

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	TT	101	70,86	14,83	49,20	124,60	,438
	TC/CC	63	72,74	15,36	41,90	115,40	
	Total	164	71,59	15,02	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	TT	101	25,77	4,33	18,29	43,11	,425
	TC/CC	63	26,37	5,18	17,90	40,20	
	Total	164	26,00	4,67	17,90	43,11	
Cintura (cm)	TT	101	90,16	12,07	68,00	125,00	,786
	TC/CC	63	90,71	13,50	67,00	117,00	
	Total	164	90,38	12,60	67,00	125,00	
Cadera (cm)	TT	83	101,62	10,09	82,00	140,00	,693
	TC/CC	55	102,36	11,80	55,00	127,00	
	Total	138	101,92	10,77	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	TT	83	,89	,08	,74	1,03	,771
	TC/CC	55	,90	,10	,70	1,33	
	Total	138	,89	,09	,70	1,33	
Masa grasa (Kg)	TT	54	22,06	10,33	7,60	62,90	,274
	TC/CC	39	24,56	11,35	4,90	54,10	
	Total	93	23,11	10,78	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

En el grupo de las mujeres, tal y como se muestra en la tabla 4.66, las portadoras del alelo C, presentaron mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, ICC y mayor masa grasa, aunque sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 4.66. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la melanocortina, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	TT	73	67,68	14,82	49,20	124,60	
	TC/CC	48	69,66	14,12	41,90	107,90	,466
	Total	121	68,46	14,52	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	TT	73	25,54	4,67	18,29	43,11	
	TC/CC	48	26,23	5,45	17,90	40,20	,462
	Total	121	25,82	4,99	17,90	43,11	
Cintura (cm)	TT	73	87,79	12,49	68,00	125,00	
	TC/CC	48	88,79	13,72	67,00	117,00	,680
	Total	121	88,19	12,95	67,00	125,00	
Cadera (cm)	TT	59	101,95	11,26	82,00	140,00	
	TC/CC	40	102,81	13,19	55,00	127,00	,728
	Total	99	102,30	12,02	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	TT	59	,86	,07	,74	1,02	
	TC/CC	40	,87	,10	,70	1,33	,495
	Total	99	,87	,08	,70	1,33	
Masa grasa (Kg)	TT	41	23,63	10,82	8,00	62,90	
	TC/CC	29	25,45	11,75	4,90	54,10	,506
	Total	70	24,39	11,17	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

También entre los hombres, se observó cómo los portadores del alelo C presentaban mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera y masa grasa, aunque sin alcanzar la significación estadística (tabla 4.67).

Tabla 4.67. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la melanocortina, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	TT	28	79,18	11,38	59,90	110,00	
	TC/CC	15	82,61	15,43	57,70	115,40	,410
	Total	43	80,37	12,86	57,70	115,40	
IMC (Kg/m ²)	TT	28	26,36	3,28	21,72	35,51	
	TC/CC	15	26,82	4,30	18,70	34,60	,696
	Total	43	26,53	3,62	18,70	35,51	
Cintura (cm)	TT	28	96,34	8,29	86,00	121,00	
	TC/CC	15	96,87	11,02	81,00	115,00	,860
	Total	43	96,52	9,20	81,00	121,00	
Cadera (cm)	TT	24	100,81	6,54	87,00	119,00	
	TC/CC	15	101,17	7,11	90,00	113,00	,874
	Total	39	100,95	6,68	87,00	119,00	
Índice Cintura/Cadera	TT	24	,96	,04	,88	1,03	
	TC/CC	15	,96	,05	,89	1,06	,549
	Total	39	,96	,05	,88	1,06	
Masa grasa (Kg)	TT	13	17,12	6,78	7,60	27,50	
	TC/CC	10	21,96	10,22	10,50	38,90	,186
	Total	23	19,22	8,59	7,60	38,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

4.4.9.2 Efectos sobre parámetros bioquímicos basales

En el análisis crudo, no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs17782313 y los parámetros lipídicos y glucemia basales, aunque los portadores del alelo C presentaban niveles menores de colesterol total y colesterol LDL y niveles mayores de colesterol HDL, triglicéridos y glucosa (tabla 4.68). Sin embargo, en un análisis multivariante ajustando por edad y sexo, se alcanzó la significación estadística en la asociación entre el polimorfismo y los niveles basales de triglicéridos ($p=0,034$).

Tabla 4.68. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la melanocortina

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	TT	100	206,81	46,76	90,00	353,00	
	TC/CC	62	200,10	39,50	112,00	321,00	,348
	Total	162	204,24	44,12	90,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	TT	97	127,83	41,25	43,00	254,00	
	TC/CC	55	117,66	39,02	45,00	233,80	,139
	Total	152	124,15	40,62	43,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	TT	97	58,57	15,34	21,00	93,00	
	TC/CC	55	59,56	16,35	30,00	100,00	,708
	Total	152	58,93	15,67	21,00	100,00	
Triglicéridos (mg/dL)	TT	100	107,87	65,30	32,00	426,00	
	TC/CC	62	121,32	73,37	30,00	342,00	,226
	Total	162	113,02	68,59	30,00	426,00	
Ln Triglicéridos	TT	100	4,55	,50	3,47	6,05	
	TC/CC	62	4,64	,55	3,40	5,83	,246
	Total	162	4,58	,52	3,40	6,05	
Glucosa (mg/dL)	TT	97	89,90	14,30	70,00	186,00	
	TC/CC	57	93,28	18,72	62,00	210,00	,209
	Total	154	91,15	16,10	62,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

Entre las mujeres no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa del polimorfismo rs17782313 del gen de la melanocortina y los parámetros bioquímicos basales. Aunque las portadoras del alelo C presentaron niveles menores de colesterol total, colesterol LDL y glucosa, así como niveles mayores de colesterol HDL y triglicéridos (tabla 4.69).

Tabla 4.69. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la melanocortina, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo		Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	TT	72	203,07	45,00	127,00	353,00	,501	
	TC/CC	47	197,55	41,32	112,00	321,00		
	Total	119	200,89	43,49	112,00	353,00		
Colesterol LDL (mg/dL)	TT	70	122,77	40,74	53,20	254,00	,198	
	TC/CC	42	112,49	40,70	45,00	233,80		
	Total	112	118,92	40,85	45,00	254,00		
Colesterol HDL (mg/dL)	TT	70	61,20	15,39	21,00	93,00	,503	
	TC/CC	42	63,14	13,84	38,00	100,00		
	Total	112	61,93	14,79	21,00	100,00		
Triglicéridos (mg/dL)	TT	72	97,18	44,33	32,00	250,00	,155	
	TC/CC	47	111,91	68,05	30,00	331,00		
	Total	119	103,00	55,14	30,00	331,00		
Ln Triglicéridos	TT	72	4,47	,46	3,47	5,52	,331	
	TC/CC	47	4,57	,55	3,40	5,80		
	Total	119	4,51	,50	3,40	5,80		
Glucosa (mg/dL)	TT	71	90,08	15,34	70,00	186,00	,938	
	TC/CC	42	89,88	9,02	62,00	113,00		
	Total	113	90,01	13,30	62,00	186,00		

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

Entre los hombres, tampoco se observó ninguna asociación estadísticamente significativa del polimorfismo rs17782313 y los parámetros bioquímicos basales. Aunque los portadores del alelo C presentaron niveles menores de colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL, así como niveles mayores de triglicéridos y de glucosa (tabla 4.70).

Tabla 4.70. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la melanocortina, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	TT	28	216,43	50,60	90,00	308,00	
	TC/CC	15	208,07	33,15	153,00	268,00	,568
	Total	43	213,51	45,04	90,00	308,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	TT	27	140,93	40,37	43,00	215,00	
	TC/CC	13	134,35	28,21	80,80	175,00	,602
	Total	40	138,79	36,62	43,00	215,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	TT	27	51,74	13,18	33,00	78,00	
	TC/CC	13	48,00	18,94	30,00	100,00	,472
	Total	40	50,53	15,15	30,00	100,00	
Triglicéridos (mg/dL)	TT	28	135,36	96,84	49,00	426,00	
	TC/CC	15	150,80	83,74	60,00	342,00	,605
	Total	43	140,74	91,77	49,00	426,00	
Ln Triglicéridos	TT	28	4,73	,57	3,89	6,05	
	TC/CC	15	4,89	,50	4,09	5,83	,361
	Total	43	4,79	,55	3,89	6,05	
Glucosa (mg/dL)	TT	26	89,38	11,21	73,00	128,00	
	TC/CC	15	102,80	32,11	79,00	210,00	,059
	Total	41	94,29	21,96	73,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

4.4.9.3 Efectos sobre la respuesta a la dieta

Posteriormente, se estudió la influencia de este polimorfismo determinando la respuesta a la dieta tanto en las variaciones de parámetros antropométricos y de composición corporal, como en las concentraciones plasmáticas de lípidos y glucemia. Tras emplear el análisis de medidas repetidas se observó una interacción estadísticamente significativa entre el polimorfismo de la melanocortina y los cambios en el peso ($p=0,026$).

En la figura 4.24, se muestran las medias estimadas del cambio de peso en función del genotipo de la melanocortina. Los portadores del alelo C, que tanto basalmente, como tras la intervención presentaban un peso mayor, respondieron a la dieta con una disminución de peso mayor, de 2,4 kg como media, respecto a los individuos TT, que redujeron su peso como media 2 kg.

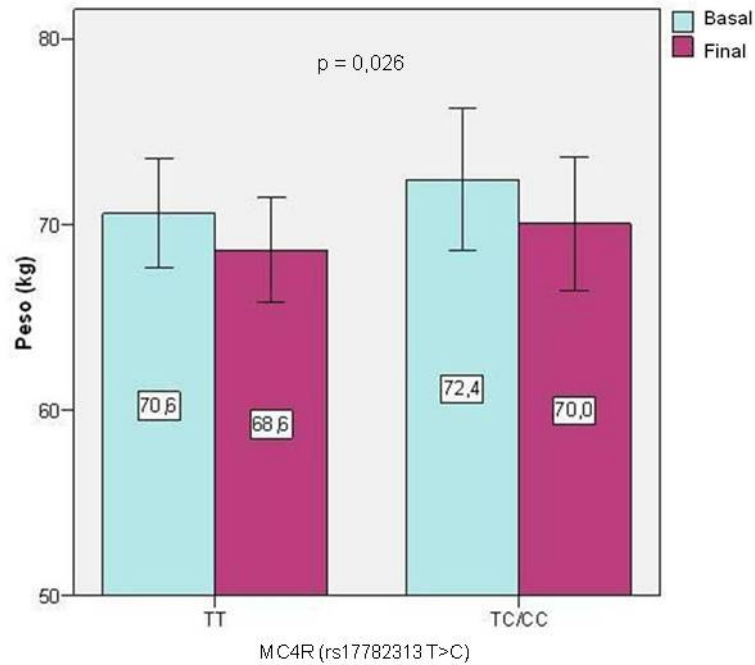


Figura 4.24. Medias estimadas del cambio en el peso tras la dieta, en función del genotipo de la melanocortina

También se observó una interacción estadísticamente significativa entre el polimorfismo de la melanocortina y los cambios en el ICC ($p=0,012$).

En la figura 4.25, se muestran las medias estimadas del cambio del ICC en función del genotipo de la melanocortina. Los portadores del alelo C, que tanto basalmente, como tras la intervención, presentaban un ICC mayor, respondieron a la dieta con una disminución del ICC menor, respecto a los individuos TT.

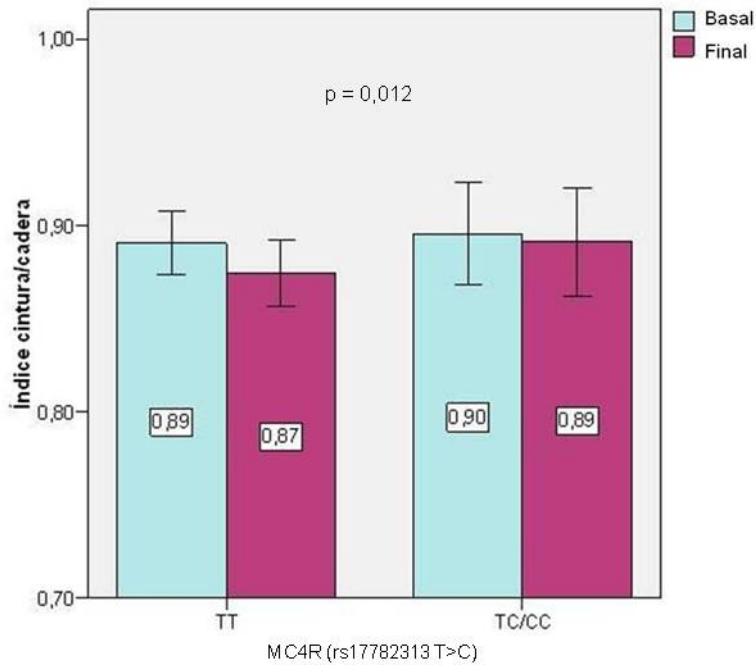


Figura 4.25. Medias estimadas del cambio en el ICC tras la dieta, en función del genotipo de la melanocortina

4.4.10 Efectos del polimorfismo rs7300539G>A en el gen de la adiponectina

4.4.10.1 Efectos sobre parámetros antropométricos y de composición corporal basales

No se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs7300539 G>A en el gen de la adiponectina y los parámetros antropométricos y de composición corporal basales, ni en el análisis crudo, ni tras el ajuste por edad y sexo. Sin embargo, los portadores del alelo A presentaron mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera y masa grasa que los homocigotos GG (tabla 4.71).

Tabla 4.71. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la adiponectina

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	GG	122	70,59	14,09	41,90	124,60	,492
	GA/AA	41	72,39	15,52	49,20	118,40	
	Total	163	71,04	14,44	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	GG	122	25,81	4,74	17,90	43,11	,643
	GA/AA	41	26,20	4,33	19,90	40,00	
	Total	163	25,91	4,63	17,90	43,11	
Cintura (cm)	GG	122	89,84	12,59	67,00	125,00	,797
	GA/AA	41	90,41	11,32	70,00	121,00	
	Total	163	89,99	12,25	67,00	125,00	
Cadera (cm)	GG	103	101,24	10,56	55,00	130,00	,542
	GA/AA	34	102,50	10,10	87,00	140,00	
	Total	137	101,55	10,42	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	GG	103	,89	,09	,70	1,33	,981
	GA/AA	34	,89	,07	,74	1,03	
	Total	137	,89	,09	,70	1,33	
Masa grasa (Kg)	GG	71	22,56	11,05	4,90	62,90	,501
	GA/AA	21	24,37	9,83	11,70	55,00	
	Total	92	22,97	10,76	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Tampoco entre las mujeres se observó ninguna asociación entre el polimorfismo y los parámetros antropométricos y de composición corporal que alcanzase la significación estadística. Las portadoras del alelo A presentaron mayor perímetro de cadera y más masa grasa respecto a las mujeres GG, que presentaron mayor peso, IMC, perímetro de cintura e ICC (tabla 4.72).

Tabla 4.72. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la adiponectina, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	GG	92	68,27	14,21	41,90	124,60	
	GA/AA	29	67,52	14,16	49,20	118,40	,803
	Total	121	68,09	14,14	41,90	124,60	
IMC (Kg/m ²)	GG	92	25,79	5,08	17,90	43,11	
	GA/AA	29	25,60	4,58	19,90	40,00	,858
	Total	121	25,74	4,95	17,90	43,11	
Cintura (cm)	GG	92	88,10	13,17	67,00	125,00	
	GA/AA	29	87,03	10,42	70,00	112,00	,691
	Total	121	87,85	12,53	67,00	125,00	
Cadera (cm)	GG	77	101,77	11,67	55,00	130,00	
	GA/AA	22	102,36	11,61	87,00	140,00	,834
	Total	99	101,90	11,60	55,00	140,00	
Índice Cintura/Cadera	GG	77	,87	,09	,70	1,33	
	GA/AA	22	,86	,05	,74	,94	,535
	Total	99	,87	,08	,70	1,33	
Masa grasa (Kg)	GG	52	24,20	11,52	4,90	62,90	
	GA/AA	18	24,94	10,40	11,70	55,00	,810
	Total	70	24,39	11,17	4,90	62,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Entre los hombres, se observó que los portadores del alelo A presentaban mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera y masa grasa, aunque sin alcanzar la significación estadística (tabla 4.73).

Tabla 4.73. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la adiponectina, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Peso (Kg)	GG	30	77,70	11,24	57,70	101,00	
	GA/AA	12	84,15	12,33	63,80	110,00	,110
	Total	42	79,54	11,78	57,70	110,00	
IMC (Kg/m ²)	GG	30	25,89	3,56	18,70	34,60	
	GA/AA	12	27,66	3,41	22,88	35,51	,148
	Total	42	26,40	3,56	18,70	35,51	
Cintura (cm)	GG	30	95,18	8,83	81,00	115,00	
	GA/AA	12	98,58	9,31	89,00	121,00	,273
	Total	42	96,15	8,99	81,00	121,00	
Cadera (cm)	GG	26	99,65	6,11	87,00	111,00	
	GA/AA	12	102,75	6,97	94,00	119,00	,173
	Total	38	100,63	6,46	87,00	119,00	
Índice Cintura/Cadera	GG	26	,96	,05	,89	1,06	
	GA/AA	12	,96	,05	,88	1,03	,910
	Total	38	,96	,05	,88	1,06	
Masa grasa (Kg)	GG	19	18,08	8,39	7,60	38,90	
	GA/AA	3	20,97	5,21	15,00	24,60	,575
	Total	22	18,48	8,00	7,60	38,90	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

4.4.10.2 Efectos sobre parámetros bioquímicos basales

No se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs7300539 G>A y los parámetros lipídicos y glucemia basales, ni en el análisis crudo, ni en el modelo ajustado por edad y sexo. Aunque se observó que los portadores del alelo A presentaban niveles mayores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos, así como niveles menores de glucemia (tabla 4.74).

Tabla 4.74. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la adiponectina

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	GG	120	203,04	42,84	112,00	353,00	
	GA/AA	41	211,78	51,42	90,00	331,00	,286
	Total	161	205,27	45,17	90,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	GG	111	123,90	39,77	45,00	254,00	
	GA/AA	41	126,78	45,18	43,00	233,80	,704
	Total	152	124,68	41,16	43,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	GG	111	58,77	14,84	30,00	100,00	
	GA/AA	41	59,95	18,93	21,00	103,00	,686
	Total	152	59,09	15,99	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	GG	120	111,97	64,38	30,00	426,00	
	GA/AA	41	116,98	80,79	32,00	416,00	,688
	Total	161	113,24	68,70	30,00	426,00	
Ln Triglicéridos	GG	120	4,59	,50	3,40	6,05	
	GA/AA	41	4,58	,58	3,47	6,03	,962
	Total	161	4,59	,52	3,40	6,05	
Glucosa (mg/dL)	GG	114	91,70	17,97	62,00	210,00	
	GA/AA	39	89,49	8,85	73,00	113,00	,461
	Total	153	91,14	16,14	62,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

Entre las mujeres tampoco se observó ninguna asociación estadísticamente significativa del polimorfismo rs7300539G>A y los parámetros bioquímicos basales. Aunque las portadoras del alelo A presentaron niveles mayores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos, así como niveles menores de glucemia (tabla 4.75).

Tabla 4.75. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la adiponectina, en mujeres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	GG	90	199,29	44,16	112,00	353,00	,277
	GA/AA	29	209,79	47,71	137,00	331,00	
	Total	119	201,85	45,07	112,00	353,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	GG	83	118,24	40,44	45,00	254,00	,548
	GA/AA	29	123,66	45,51	53,20	233,80	
	Total	112	119,64	41,67	45,00	254,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	GG	83	61,99	13,59	30,00	93,00	,856
	GA/AA	29	62,59	19,39	21,00	103,00	
	Total	112	62,14	15,21	21,00	103,00	
Triglicéridos (mg/dL)	GG	90	102,42	53,45	30,00	331,00	,744
	GA/AA	29	106,28	60,57	32,00	293,00	
	Total	119	103,36	55,03	30,00	331,00	
Ln Triglicéridos	GG	90	4,51	,49	3,40	5,80	,902
	GA/AA	29	4,52	,54	3,47	5,68	
	Total	119	4,52	,50	3,40	5,80	
Glucosa (mg/dL)	GG	85	90,12	14,54	62,00	186,00	,900
	GA/AA	28	89,75	8,70	75,00	113,00	
	Total	113	90,03	13,29	62,00	186,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

Entre los hombres tampoco se observó ninguna asociación estadísticamente significativa del polimorfismo rs7300539G>A del gen de la adiponectina y los parámetros bioquímicos basales. Aunque los portadores del alelo A presentaron niveles mayores de colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos, así como niveles menores de colesterol LDL y glucemia (tabla 4.76).

Tabla 4.76. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la adiponectina, en hombres

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Colesterol Total (mg/dL)	GG	30	214,30	37,04	154,00	308,00	,883
	GA/AA	12	216,58	61,52	90,00	304,00	
	Total	42	214,95	44,57	90,00	308,00	
Colesterol LDL (mg/dL)	GG	28	140,71	32,93	80,80	215,00	,691
	GA/AA	12	134,32	45,42	43,00	208,20	
	Total	40	138,79	36,62	43,00	215,00	
Colesterol HDL (mg/dL)	GG	28	49,21	14,49	30,00	100,00	,410
	GA/AA	12	53,58	16,83	33,00	78,00	
	Total	40	50,53	15,15	30,00	100,00	
Triglicéridos (mg/dL)	GG	30	140,60	84,33	49,00	426,00	,945
	GA/AA	12	142,83	115,60	51,00	416,00	
	Total	42	141,24	92,82	49,00	426,00	
Ln Triglicéridos	GG	30	4,81	,50	3,89	6,05	,635
	GA/AA	12	4,72	,68	3,93	6,03	
	Total	42	4,79	,55	3,89	6,05	
Glucosa (mg/dL)	GG	29	96,34	25,29	76,00	210,00	,346
	GA/AA	11	88,82	9,61	73,00	109,00	
	Total	40	94,28	22,24	73,00	210,00	

N = número de individuos.

p = valor de p en la comparación de medias entre genotipos.

Los valores correspondientes al parámetro Ln Triglicéridos sólo se indican a efectos del valor de significación estadística.

4.4.10.3 Efectos sobre la respuesta a la dieta

Posteriormente, se estudió la influencia de este polimorfismo determinando la respuesta a la dieta, tanto en las variaciones de parámetros antropométricos, como en las de las concentraciones plasmáticas de lípidos y glucemia. Tras emplear el análisis de medidas repetidas, no se observó ninguna interacción estadísticamente significativa entre el polimorfismo de la adiponectina y los cambios en los parámetros antropométricos y de composición corporal, ni con los cambios en parámetros bioquímicos.

En nuestro estudio hemos analizado los efectos a corto plazo de una dieta vegetariana baja en grasas sobre los parámetros antropométricos, lipídicos y glucemia, y hemos observado cambios en todos ellos a excepción de la glucemia. Además, hemos investigado la posible influencia genética en dichos cambios.

Tal y como se expone en el apartado de material y métodos, el presente trabajo de investigación es un ensayo de intervención antes-después, sin empleo de un grupo control paralelo. En él no se ha empleado un diseño cruzado con un periodo de lavado, aunque la proporción de macronutrientes en la dieta previa de los participantes fue similar, tal y como se pudo comprobar tras analizar la ingesta habitual previa a la intervención mediante el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. Además, al internarse los participantes durante las dos semanas que duró la intervención dietética, se pudo asegurar la adhesión completa a la dieta estudiada y se eliminaron factores del estilo de vida que pudiesen alterar la respuesta a la dieta, tales como la actividad física, que fue la misma para todos los participantes.

5.1 Influencia de la intervención dietética en los parámetros antropométricos y lipídicos

Las dietas vegetarianas a largo plazo (>1 año), bajas en AGS y ricas en fibra procedente de verduras, frutas, cereales integrales y legumbres, en general se han asociado a niveles menores de lípidos en sangre y glucemia (Key T et al, 1996; Appleby PN et al, 1999; Key TJ et al, 1999; Jenkins DJ et al, 2003; Waldmann A et al, 2005; Fontana L et al, 2007; Elkan AC et al, 2008), así como a

menor peso e IMC. Numerosos trabajos de investigación han descrito una menor prevalencia de sobrepeso y obesidad en los vegetarianos, que en los no-vegetarianos. Incluso entre no-vegetarianos y semi-vegetarianos se ha observado que el IMC se incrementa progresivamente conforme aumenta el consumo de productos animales en la dieta habitual (Frentzel-Beyme R et al, 1982; Dwyer JT et al, 1988; Appleby PN et al, 1998; Key TJ et al, 1998; Singh PN et al, 1998; Fraser GE et al 1999; Key TJ et al, 1999; Kennedy ET et al, 2001; Togo P et al, 2001; Haddad EH et al, 2003; Koh-Banerjee P et al, 2003; Liu S et al, 2003; Newby P et al, 2003; Spencer EA et al, 2003; Steffen LM et al, 2003; Newby PK et al, 2004; Phillips F et al, 2004; Newby PK et al, 2005; Key TJ et al, 2006; Rosell M et al, 2006; Fontana L et al, 2007; Elkan AC et al, 2008; Tonstad S et al, 2009). Este efecto protector frente a la obesidad y la dislipemia del vegetarianismo parece deberse al desplazamiento de la ingesta hacia alimentos ricos en fibra, más saciantes y con menor densidad calórica, en detrimento de aquellos con mayor contenido en grasa saturada (Wolever TM et al, 1997; Appleby PN et al, 1998; Sabaté J et al, 2010). Sin embargo, sin bien a largo plazo se han estudiado exhaustivamente, los efectos de una dieta vegetariana a corto plazo en individuos previamente no vegetarianos no se han investigado aún con tanta profundidad.

Se ha relacionado el sobrepeso y la distribución de la grasa corporal central (androide o centrípeta) con diversas patologías, tales como hipertensión arterial, diabetes tipo 2, hiperlipoproteinemia, accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica, síndrome de apnea obstructiva del sueño, litiasis biliar, esteatosis hepática y algunos tipos de cáncer (mujer: vesícula biliar, mama, ovario y endometrio; hombre: próstata y colorectal) (Concepción L et al, 2001). En la actualidad el grado de sobrepeso se establece en relación al IMC, por ser este valor el que mejor correlación tiene con el porcentaje de grasa corporal (SEEDO'2000). Y como mejor indicador del grado de adiposidad visceral o central, se acepta el perímetro de la cintura y el ICC (Wang J et al, 2003). Partiendo de esta base, se tomaron como referencia de valoración antropométrica tales medidas. Tal y como se muestra en el apartado de resultados, se observó que tras el seguimiento de una dieta vegetariana higienista baja en calorías (1900 kcal) y en grasa (23%) durante un período de 2 semanas, todos los participantes presentaban una pérdida de peso cuya media se situó en 2,15 kg. La pérdida de peso se correspondió con un descenso medio del IMC de 0,77 kg/m². Paralelamente, se produjo un descenso de 2,90 cm en la media del perímetro de la cintura, acompañado de una disminución de 2,04 cm en la medida del perímetro de la cadera, así como de 0,14 kg de la masa grasa. Todos estos descensos en los parámetros antropométricos resultaron significativamente estadísticos. Los resultados observados tras nuestra dieta baja en grasa, fueron coincidentes con los de Roberts CK et al en 2006, quienes, tras aplicar durante tres semanas una dieta con proporciones de macronutrientes similares (12-15% de grasa, 65-70% de hidratos de carbono, 20% de proteínas procedentes de fuentes vegetales, lácteos desnatados y pescado y >40g/día de fibra), describieron una disminución del 4,3% del peso corporal y del IMC. El mismo equipo de investigadores, en 2007, aplicó durante 3 semanas este tipo de dieta adaptada a población infantil, observándose

resultados similares en cuanto al peso y el IMC. Otros equipos de investigación han encontrado disminuciones equiparables en el peso (en torno a 0,5 kg/sem), tras aplicar diferentes dietas bajas en grasa (<30% de la ingesta energética total) durante periodos que oscilaban desde las dos semanas hasta los 6 meses. (Lissner L et al 1987; Barnard RJ et al, 1991; Hunninghake DB et al, 1993; Shah M et al, 1994; Katznel LI et al, 1995; Schaefer EJ et al, 1995; Markovic TP et al, 1998; Willet WC et al, 1998; Sung RY et al, 2002; Archer WR et al, 2003; Woo KS et al, 2004; Varady KA et al, 2006; Mahon AK et al, 2007; Stoernell CK et al, 2008; Rodríguez-Hernández H et al, 2009; Tapsell L et al, 2010).

Asimismo se observó que tras el seguimiento de la dieta, todos los lípidos analizados experimentaron descensos en sus niveles sanguíneos estadísticamente significativos. El colesterol total disminuyó en una media de 17,54 mg/dl y el colesterol LDL de 9,33 mg/dl. Lo cual se aproxima a los resultados de Cooper RS et al (1982), quienes publicaron que, tras tres semanas de dieta baja en grasa saturada y colesterol y moderada en poliinsaturada (libre de productos de origen animal, con la excepción de leche desnatada), se observó un descenso en el colesterol total del 12,5mg/dl y del LDL del 14,7mg/dl. Nuestras observaciones también coinciden con las de Sharman MJ et al (2004), según las cuales, a corto plazo, una dieta pobre en grasa (<30%) resultó ser más efectiva bajando los niveles de colesterol LDL que una dieta pobre en hidratos de carbono (<10%). De forma similar, Roberts CK et al (2006) aplicaron durante tres semanas a un grupo de 22 hombres de entre 46-76 años con sobrepeso u obesidad (media de IMC 33+/-1 kg/m²) una dieta con un 15% grasa (ratio AGP/AGS 2,4:1), un 65-70% de hidratos de carbono no refinados, un 15-20% de proteínas (procedente fundamentalmente de vegetales y en menor medida de lácteos desnatados y pescado) y rica en fibra (>40g/día), encontrando una reducción del 20,8% en el colesterol total y del 25,6% en el colesterol LDL. En el mismo sentido, Li ZK et al (2008) observaron en individuos sanos un descenso en el colesterol total y el colesterol LDL tras 6 días de una dieta baja en grasa (15%) y alta en hidratos de carbono (70%). También Telles S et al (2010) describieron en personas obesas un descenso de 7,7mg/dl de colesterol total tras un programa de 6 días de una dieta baja en grasa. De acuerdo con estas observaciones, otros grupos de investigación han descrito también reducciones significativas en el colesterol total y el colesterol LDL tras la aplicación de dietas bajas en grasa (15-30% de la ingesta energética diaria) y en grasa saturada durante periodos que varían entre las 3 semanas hasta y 5 meses (Sung RY et al, 2002; Woo KS et al, 2004; Varady KA et al, 2006; Mahon AK et al, 2007; Roberts CK et al, 2007; Tapsell L et al, 2010).

Respecto a la respuesta del colesterol HDL al porcentaje graso de la dieta, Meksawan K et al (2004) observaron que partiendo de un porcentaje de grasa en la dieta del 30%, con el paso a un seguimiento de tres semanas de una dieta muy baja en grasa (19%), y tras un periodo de lavado de una semana, sometiendo a los mismos individuos a una dieta rica en grasa (50%) durante otras tres semanas, los niveles de colesterol HDL eran inferiores con la dieta pobre en grasa (19%) respecto de la dieta rica en grasa. Por lo que era de esperar en nuestra

investigación, que como respuesta a una dieta baja en grasas (23%), en individuos con una ingesta habitual del 30-40% de grasa, se observara un descenso medio del colesterol HDL de 5,32mg/dl. Nuestros resultados están acordes con los de Cooper RS et al (1982), quienes observaron un descenso del 10% en respuesta a 3 semanas de una dieta baja en grasa saturada. De modo similar Roberts CK et al (2006), observaron una reducción del 10% en los niveles de colesterol HDL tras aplicar a un grupo de hombres un periodo de tres semanas de dieta baja en grasas (15%) y rica en fibra (>40g/día), con un 65-70% de hidratos de carbono no refinados y un 15-20% de proteínas procedentes fundamentalmente de fuentes vegetales, lácteos desnatados y en menor medida pescados. También en la investigación de Telles S et al, 2010, se apreció cómo tras 1 semana de dieta baja en grasa el colesterol HDL disminuyó un 8,7%. Aunque parece existir acuerdo en que una dieta rica en fibra y baja en grasa total se asocia con una reducción en el colesterol HDL (Anderson JW et al, 1987; Brinton EA et al, 1990; Barnard RJ et al 1991; Barnard RJ et al, 1999; Roberts CK et al, 2002; Lichtenstein AH et al, 2003; Roberts CK et al, 2006), esta disminución en la concentración de colesterol HDL no se traduce necesariamente en un mayor riesgo cardiovascular, ya que el efecto cardioprotector del colesterol HDL en gran medida depende de su efecto antioxidante sobre el colesterol LDL (Navab M et al, 2005). Este tipo de dietas, al aumentar el aclaramiento del colesterol HDL, promueve un recambio mayor de las partículas HDL, aumentando la proporción de colesterol HDL con actividad antiinflamatoria, antioxidante y cardioprotectora (Roberts CK et al, 2006). No obstante, la respuesta a una dieta baja en grasa en los niveles de colesterol HDL podría estar modulada en función del sexo y el IMC: Li ZK et al (2008) hallaron un incremento del colesterol HDL en hombres chinos con un IMC bajo o alto en respuesta a una semana de dieta baja en grasa (15%). En nuestra población, la media de descenso del colesterol HDL fue mayor en el grupo de las mujeres (-5,56mg/dl), que en el grupo de los hombres (-4,62mg/dl), aunque las diferencias entre sexo no fueron significativamente estadísticas. A diferencia de Li ZK et al, la proporción de hombres en nuestra muestra fue pequeña por lo que la estratificación en función del IMC en la respuesta del colesterol HDL no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Cabría haber esperado que con el seguimiento de la dieta baja en grasas (23%) y con un alto porcentaje de hidratos de carbono (67%), los triglicéridos hubiesen aumentado. En este sentido, Sharman MJ et al (2004) demostraron que los triglicéridos, así como el cociente triglicéridos/colesterol HDL, sólo se reducían significativamente con una dieta muy baja en carbohidratos (<10%), en comparación con una dieta baja en grasa (<30%). De acuerdo con estos resultados, en población asiática se ha descrito un incremento en los niveles de triglicéridos en respuesta a una semana de dieta baja en grasa (15%) y rica en hidratos de carbono (70%), pero solamente entre las mujeres (Gan CF et al, 2008; Li ZK et al, 2008). Sin embargo, en nuestra intervención dietética, a pesar de tratarse de una dieta baja en grasa (23%) y alta en hidratos de carbono (67%), los triglicéridos, en lugar de ascender, disminuyeron en 18,92 mg/dl, debido posiblemente a la pérdida de peso que paralelamente experimentaron los

participantes. Además, el descenso fue mayor entre los hombres (-40,55 mg/dl), que entre las mujeres (-11,16mg/dl), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$), quizá a causa de que entre los hombres la disminución de peso fue mayor que en las mujeres. En concordancia con nuestros resultados, disminuciones en los niveles de triglicéridos (entre el 29% y el 40%) en respuesta a dietas bajas en grasa (20-30% de la ingesta energética total) y ricas en hidratos de carbono, también se han observado tras periodos de intervención comprendidos entre las 2 semanas y los 5 meses (Roberts CK et al, 2006; Varady KA et al, 2006; Roberts CK et al, 2007; Tapsell L et al, 2010). La reducción del peso en respuesta a la dieta, se ha asociado de modo proporcional a la reducción de la trigliceridemia (Dattilo AM et al, 1992; Brehm BJ et al, 2003; Foster GD et al, 2003; Samaha FF et al, 2003; Aude YW et al, 2004; Meckling KA et al, 2004; Sharman MJ et al, 2004; Volek JS et al, 2004; O'Brien KD et al, 2005).

Por último, la reducción observada en la glucemia de 1,36 mg/dl no alcanzó la significación estadística ($p=0,229$). La literatura en cuanto a la glucemia es muy dispar, así hay trabajos que muestran como una dieta rica en carbohidratos presenta efectos beneficiosos sobre la glucemia (Swiburn BA et al, 1991), mientras que otros trabajos no encuentran efectos (Garg A et al, 1992), o incluso hay estudios que observan efectos adversos sobre la glucemia y tolerancia a la glucosa (Parillo M et al, 1992). En cuanto al porcentaje graso de la dieta, hay investigaciones que muestran que una dieta baja en grasa no afecta a la glucosa: Nobuyuki K et al (2004) no observaron efectos sobre la tolerancia a la glucosa tras el seguimiento durante cuatro semanas de una dieta rica en carbohidratos y pobre en grasas. Por otro lado, hay trabajos que informan de efectos negativos sobre el metabolismo de la glucosa en relación con una dieta baja en grasa. En este sentido, Garg A et al (1994), describieron que tras 14 semanas de intervención dietética con una dieta baja en grasa, en comparación con otra alta en AGM, la tolerancia a la glucosa empeoraba con la dieta baja en grasa. De acuerdo con estos resultados, Purnell JQ et al (1997) observaron que mejoraba la resistencia a la insulina con una dieta rica en carbohidratos, y cómo una dieta rica en grasa aumentaba la resistencia a la insulina. También Due A et al, (2008) concluyeron que tras 6 meses de seguimiento de una dieta baja en grasa (20-30% de la ingesta energética total), en comparación con otra rica en AGM (35-45% de la ingesta energética en forma de grasa, de la cual >20% en forma de AGM), la tolerancia a la glucosa empeoraba con la dieta baja en grasa y mejoraba con la dieta rica en AGM. Sin embargo, Sloth B et al (2009) halló que tras 6 meses de seguimiento de una dieta baja en grasa (20-30% de la ingesta energética total), en comparación con otra rica en AGM (35-45% de la ingesta energética en forma de grasa, de la cual >20% en forma de AGM), ambos tipos de dieta mejoraron la tolerancia a la glucosa. Quizá las diferencias observadas puedan deberse a que la mayoría de intervenciones dietéticas se realizaron a nivel domiciliario, lo cual diversifica la ingesta energética de cada individuo, y a que la mayoría de poblaciones estudiadas fueron nórdicas, en las que el consumo de AGM no se encontraba integrado en el hábito alimenticio cotidiano previo a las intervenciones dietéticas, lo cual pudo afectar a la adherencia a la dieta.

Si bien se acepta que una intervención dietética equilibrada a corto plazo, vegetariana o no, es capaz de mejorar el perfil lipídico y de reducir el IMC y parámetros relacionados con el sobrepeso, la cuestión es si la opción vegetariana baja en grasa tendría alguna ventaja adicional en términos de prevención cardiovascular, teniendo en cuenta la baja proporción en AGS y la elevada proporción de alimentos vegetales, fuente importante de vitaminas antioxidantes: α -tocoferol, β -caroteno (precursor de la vitamina A), vitamina C, flavonoides y polifenoles. El estrés oxidativo es un factor patogénico importante en la enfermedad cardiovascular y la vasculopatía diabética (Komatsu F et al, 2006; Valko M et al, 2006; Krajcovicová-Kudlácková M et al, 2008), de modo que un elevado estrés oxidativo se asocia a niveles mayores de partículas LDL oxidadas (Hirose H et al, 2009), relacionadas con un mayor riesgo de aterosclerosis (Crujeiras AB et al, 2006). Diversos estudios clínicos han evaluado los efectos tras administrar suplementos de estas vitaminas sobre la oxidación de las lipoproteínas LDL humanas ex vivo. Está bien establecido que las LDL transportan α -tocoferol, que las protege de la oxidación y que la vitamina C actúa como coadyuvante aumentando su resistencia al estrés oxidativo (Esterbauer H et al, 1991). En este sentido, la dieta vegetariana ayudaría a mejorar el estatus antioxidante (García AL et al, 2008) y a reducir el estrés oxidativo (Szeto YT et al, 2004), ya que los vegetarianos presentan una mayor ingesta de antioxidantes, beta-carotenos y vitamina C procedentes de un elevado consumo de frutas y verduras (Rauma AL et al, 2000). Por el contrario, el elevado consumo de carnes rojas y alimentos procesados conduce a mayor estrés oxidativo (Roberts CK et al, 2002; Hu Y et al, 2006; Komatsu F et al, 2006). En el presente estudio, aunque no se han analizado parámetros indicadores del estrés oxidativo, previsiblemente con una dieta vegetariana rica en vegetales crudos y por tanto en sustancias antioxidantes, cabría haber esperado observar una reducción del estrés oxidativo. Tal y como se deduce de varios estudios en los que se mostró que la ingesta dietética elevada en antioxidantes procedentes de frutas y verduras, tenía un carácter protector frente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Díaz MN et al, 1997; Fernandes Dourado K et al, 2011).

5.2 Polimorfismo -514C/T (rs1800588) en el gen de la Lipasa Hepática (LH o LIPC)

Desde la revisión sistemática realizada por Masson et al (2003) en la que se analizaban las interacciones gen*dieta en la respuesta lipídica y en la que se apuntaba la dificultad del análisis de la lipasa hepática, debido a las escasas publicaciones existentes y al bajo nivel de calidad en los trabajos, se ha avanzado mucho en el estudio de los polimorfismos en el gen de la lipasa hepática. La lipasa hepática se ha revelado como una enzima lipolítica con un papel clave en la hidrólisis de los triglicéridos, la lipólisis de los fosfolípidos, el remodelado de las lipoproteínas LDL y el metabolismo del colesterol HDL (Isaacs A et al, 2004). La

lipasa hepática promueve la conversión de las partículas de colesterol HDL₂ en partículas más densas y pequeñas de colesterol HDL₃ (Juo SH et al, 2001). Este proceso induce el flujo de ésteres de colesterol desde los tejidos periféricos hacia los tejidos que contienen lipasa hepática, tales como el hígado y los órganos esteroideos (Johnson WJ et al, 1986; Kadowaki H et al, 1992). La lipasa hepática además, se encuentra implicada en el transporte reverso del colesterol (Jansen H et al, 1999). De modo que las concentraciones de colesterol HDL y de colesterol LDL son inversamente proporcionales a la actividad de la lipasa hepática (Kuusi T et al, 1980; Breckenridge W et al, 1982; Blades B et al, 1993; Zambon A et al, 1993).

El polimorfismo -514C/T (rs1800588) en la región promotora del gen de la lipasa hepática se ha asociado en múltiples investigaciones realizadas en diferentes grupos de población con la actividad de esta enzima, relacionándose la variante mutada T con una menor actividad lipolítica y por tanto con niveles mayores de colesterol HDL (Jansen H et al, 1999; Couture P et al, 2000; Ordovás JM et al, 2002).

5.2.1 Frecuencias alélicas del polimorfismo -514C/T (rs1800588)

Las frecuencias alélicas encontradas en el presente estudio para el polimorfismo -514C/T en el promotor de la lipasa hepática fueron 0,80 para el alelo salvaje y 0,20 para la forma mutante, en concordancia con las obtenidas para otras poblaciones caucásicas en estudios en los que se estima dicha frecuencia entre 0,15-0,19, pero diferentes a las que se presentan en población oriental, donde la frecuencia alélica del alelo mutado es mucho mayor. En japoneses se observó una frecuencia para el alelo T de 0,50 (Inazu A et al, 2001), en chinos la frecuencia alélica del alelo mutado se situó en torno a 0,36-0,43 (Wu J et al, 2008). Sin embargo, al igual que en la población oriental, en finlandeses se presentó una frecuencia de 0,46 para la variante mutante (Tahvanainen E et al, 1998).

5.2.2 Asociación del polimorfismo -514C/T (rs1800588) con los niveles de colesterol HDL y colesterol LDL

La actividad lipolítica se encuentra modulada en función del polimorfismo -514C/T, de modo que los homocigotos -514C/C, tienen una mayor actividad de LIPC y presentan menores niveles de HDL y LDL, mientras que los portadores de alelo mutado -514T presentan menor actividad y mayores niveles de HDL y LDL (Deeb SS et al, 2000).

La asociación entre el alelo mutado T y niveles mayores de colesterol HDL, se ha descrito ampliamente, tanto para población caucásica norteamericana, dentro del estudio Framingham (Ordovás et al, 2002), como para población

caucásica europea (Lahoz C et al, 2005; Sorlí JV, 2008), así como para población de origen oriental (Inazu A et al, 2001; Tai ES et al, 2003; Ko YL et al, 2004; Wu J et al, 2008; Kashani Farid MA et al, 2010).

En este sentido, en el estudio realizado por Sorlí JV (2008) sobre población de la Comunidad Valenciana, se ha observado que las mujeres portadoras del alelo T presentaban 3,2 mg/dl más de colesterol HDL, respecto a las mujeres CC. En concordancia con los resultados obtenidos por Inazu A et al en población japonesa, donde los portadores del alelo T, tanto hombres como mujeres, presentaron 3,8 mg/dl más de colesterol, respecto a los individuos CC.

En nuestra investigación, se observó también entre población femenina, la asociación del alelo T con niveles mayores de colesterol HDL, presentando las portadoras del alelo T 3,78 mg/dl más de colesterol HDL que las mujeres CC, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos ($p=2,11$). Por el contrario, entre los hombres, los portadores del alelo T presentaron 13,67 mg/dl menos de colesterol HDL que los individuos CC, alcanzando este resultado la significación estadística ($p=0,005$).

Respecto a la asociación del alelo mutado T con niveles superiores de colesterol LDL, en la investigación de Sorlí JV se observó como las mujeres TT presentaban 33,3 mg/dl más de colesterol LDL, respecto a las CC (Sorrí JV, 2008). En la misma línea, los resultados obtenidos en nuestra población, muestran cómo las mujeres portadoras del alelo T presentan 18,35 mg/dl más de colesterol LDL que las mujeres CC. Al contrario que los hombres, en los que los portadores del alelo T presentaron 6,04 mg/dl menos de colesterol LDL que los hombres CC. Aunque, en ambos casos, los resultados no alcanzaron la significación estadística.

Las diferencias en función del sexo en la asociación del polimorfismo -514C/T con los niveles de HDL y LDL, aún después de analizar los resultados en un modelo ajustado por edad y sexo, han sido observadas también en otros estudios: al contrario de los resultados obtenidos en nuestra investigación, en población china se observó la asociación del alelo T con niveles mayores de colesterol entre hombres, pero no en las mujeres (Ko YL et al, 2004).

Esta disparidad en los resultados puede ser debida a la interacción del polimorfismo -514C/T con factores ambientales, como por ejemplo el consumo de alcohol o de tabaco, o con factores dietéticos que difieren entre ambos sexos. Así, en población china se ha observado que el consumo de alcohol potencia la asociación del alelo T con niveles mayores de colesterol HDL, mientras que el consumo de tabaco la atenúa (Wu J et al, 2008). Apoyando esta idea, ya se han descrito influencias entre factores dietéticos como la ingesta de grasas y el polimorfismo -514C/T (Ordovás JM et al, 2002), así como interacciones entre el tabaco y otros polimorfismos relacionados con el metabolismo de los lípidos plasmáticos (Corella D et al, 2002).

El polimorfismo -514C/T puede interactuar también en su asociación con los niveles de HDL y LDL, con el grado de obesidad visceral, factor que también puede variar en función del sexo. Existen estudios realizados en población canadiense y china en los que la obesidad visceral y el IMC elevado atenúan la asociación del alelo T con niveles mayores de HDL (St-Pierre J et al, 2003; Wu J et al, 2008). Así como otras investigaciones en las que, por el contrario, el perímetro de cintura elevado y la obesidad interactúan positivamente con la asociación del alelo T a niveles elevados de HDL (Ko YL et al, 2004; Baylin A et al 2010).

5.2.3 Asociación del polimorfismo -514C/T (rs1800588) con los niveles de triglicéridos

El polimorfismo -514C/T también se ha asociado con los niveles de triglicéridos, relacionándose el alelo T con una mayor trigliceridemia. Esta asociación se ha descrito tanto para población española (Lahoz C et al, 2005), como para población canadiense francófona (St-Pierre J et al, 2003), así como para población oriental (Tai ES et al, 2003; Wu J et al, 2008).

De acuerdo con los resultados obtenidos en otras investigaciones, en nuestra población se ha observado esta misma asociación del alelo T con niveles mayores de triglicéridos. Los portadores del alelo T presentaron 43,97 mg/dl más de triglicéridos que los individuos CC ($p < 0,001$), alcanzando los resultados obtenidos la significación estadística en un modelo ajustado por edad y sexo.

5.2.4 Asociación del polimorfismo -514C/T (rs1800588) con la obesidad abdominal

En la bibliografía actual existen menos trabajos en los que se analice el polimorfismo -514C/T en relación con la obesidad humana, que los dedicados a su asociación con el perfil lipídico. En su estudio con roedores, Farahani P et al (2004) revelaron una asociación, desconocida hasta entonces, de la lipasa hepática con la obesidad.

Posteriormente, en un estudio realizado en China, se observó que los individuos CC presentaban mayor ICC que los portadores del alelo mutado T (Zhan Q et al, 2008). La asociación contraria fue descrita en su investigación en población de la Comunidad Valenciana por Sorlí JV, quien observó que los individuos TT fueron los que presentaron un mayor riesgo de presentar obesidad abdominal ($ICC > 1$), así como un mayor IMC y menor masa magra (Sorrí JV, 2008).

En nuestra investigación, se observó un mayor peso, IMC, perímetro de cintura y perímetro de cadera en los portadores del alelo T, así como mayor ICC y

masa magra entre las mujeres portadoras del alelo T. Los hombres, por el contrario, presentaron un ICC menor si eran portadores del alelo mutado. Aunque en ninguno de los resultados se alcanzó la significación estadística.

5.2.5 Influencia del polimorfismo -514C/T (rs1800588) en la respuesta a una dieta baja en grasa

Se han publicado dos artículos relevantes señalando una gran influencia de este polimorfismo en respuesta a la cantidad de grasa presente en la dieta (Ordovás JM et al, 2002; Tai ES et al, 2003). El primero de ellos fue realizado en la cohorte de Framingham y en él se demostró por primera vez que la grasa de la dieta modificaba el efecto de este polimorfismo en las concentraciones de colesterol HDL y sus subclases, concluyendo que los individuos TT tendrían una peor adaptación a dietas con elevadas concentraciones de grasa animal, lo que podría resultar en un mayor riesgo cardiovascular.

Posteriormente Tai ES et al (2003), extienden estos resultados a las concentraciones de triglicéridos, encontrando una interacción altamente significativa ($p=0,001$) entre el polimorfismo de la lipasa hepática y la concentración de triglicéridos, así como la relación colesterol HDL/triglicéridos en los tres grupos étnicos (chinos, malayos e indios) de Singapur, concluyendo también que el genotipo TT se asocia con un perfil aterogénico cuando los portadores consumen una dieta con un contenido de grasa superior al 30%.

Coincidiendo con estos trabajos, en nuestro estudio hemos encontrado una interacción muy significativa entre el polimorfismo de la lipasa hepática y la intervención dietética determinando las concentraciones de triglicéridos. Así, los individuos portadores del alelo T, son los que han presentado un mayor descenso en sus concentraciones de triglicéridos al pasar de su dieta inicial alta en grasas ($\geq 30\%$) a una dieta pobre en grasas (23%) objeto de la intervención.

En relación con la pérdida de peso en respuesta a una dieta hipocalórica, Purnell JQ et al (2000) estudiaron la influencia del polimorfismo -514C/T en la respuesta a una dieta de 1.200 kcal, concluyendo que los individuos TT perdían menos peso, posiblemente debido a una correlación entre la actividad de la lipasa hepática y la grasa abdominal, de modo que a mayor cambio de peso, mayor sería el cambio de actividad de esta enzima, siendo los sujetos TT los que poseerían menor actividad de la lipasa hepática (Deeb SS et al, 2000).

En nuestro estudio, no se observó ninguna interacción que alcanzase la significación estadística, entre el polimorfismo -514C/T y el cambio de peso en respuesta a la dieta, ni tampoco con el resto de parámetros antropométricos, ni de composición corporal. Esto podría ser debido a que la población estudiada por Purnell JQ et al (2000) estaba compuesta tan sólo por hombres de edad avanzada, mientras que la muestra objeto de este estudio presentaba un mayor

rango de edad, así como individuos de ambos sexos. También puede ser debido a que, aunque la intervención dietética empleada supuso un descenso en el consumo calórico basal de la muestra estudiada (se pasó de un consumo calórico basal medio en torno a las 2.300 kcal, a un consumo de 1.900 kcal), este descenso en el aporte energético no tuvo un efecto equiparable al conseguido con la dieta de 1.200 kcal en el estudio de Purnell JQ et al (2000).

5.3 Polimorfismo TaqIB en el gen de la CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein)

La CETP, es una proteína plasmática clave en el transporte reverso del colesterol, ya que media el intercambio de ésteres de colesterol entre las lipoproteínas de alta densidad HDL y las lipoproteínas de baja densidad LDL y VLDL, lo cual disminuye el tamaño de las partículas HDL y su concentración en sangre (Cuchel M et al, 2002; Nagano M et al, 2004; Dullaart RP et al, 2008). El polimorfismo TaqIB en el gen de la CETP se ha asociado con cambios en la actividad de esta proteína y por tanto con la concentración de colesterol HDL.

Inicialmente, Kuivenhoven JA et al (1997) describieron en población holandesa que los portadores del alelo B2 del polimorfismo TaqIB presentaban una menor concentración plasmática y actividad de la CETP, así como niveles mayores de colesterol HDL. También en el estudio Framingham se observó esta asociación (Ordovás JM et al, 2000).

La relación de este polimorfismo con la enfermedad cardiovascular no está claramente establecida. Cabría esperar que la concentración mayor de colesterol HDL presente entre los portadores del alelo mutado B2 se acompañase de un efecto cardioprotector. A favor de esta hipótesis, existen numerosas publicaciones entre 1970 y 2008, incluidos los resultados obtenidos en el estudio Framingham, que han relacionado el efecto del alelo mutado B2 con un menor riesgo de enfermedad coronaria (Nagano M et al, 2004). Sin embargo, en la investigación llevada a cabo por Sorli JV en población de la Comunidad Valenciana (Sorli JV, 2008), los portadores del alelo B2, pese a presentar mayores niveles de colesterol HDL, no asociaron un menor riesgo cardiovascular, en consonancia con los resultados de Ordovás JM et al (2000). Incluso en otras investigaciones realizadas en población caucásica, se observó la asociación opuesta, los homocigotos para el alelo mutado B2B2, a pesar de presentar niveles mayores de colesterol HDL, asociaban un mayor riesgo cardiovascular (Dullaart RP et al, 2008). Aún es más, bajo un mismo tratamiento con estatinas que los individuos portadores del alelo salvaje B1, se ha observado que los individuos B2B2 seguían presentando un riesgo cardiovascular mayor. Esto podría ser debido a que la actividad alterada de la CETP a causa de la mutación TaqIB condujese a alteraciones no sólo en la concentración, sino también en el tamaño de las lipoproteínas HDL, lo cual llevaría a un riesgo mayor de arteriosclerosis (Nagano M et al, 2004).

5.3.1 Frecuencia alélica del polimorfismo TaqIB

La variante B2 del polimorfismo TaqIB de la CETP se encuentra ampliamente distribuida en la población mundial (Dullaart RP et al, 2008), aunque la frecuencia alélica varía en función de la población estudiada. El alelo B2 es más frecuente en población caucásica, que en población afroamericana o asiática (Cuchel M et al, 2002). Incluso en población asiática, se aprecian diferencias entre etnias, siendo más frecuente el alelo B2 en la etnia india, seguida de la china y finalmente en la malaya (Tai ES et al, 2003).

En raza caucásica, no se observan diferencias entre norteamericanos y población europea, incluida el área mediterránea, situándose la frecuencia alélica del alelo mutado en torno a 0,40 (Corella D et al, 2000; Ordovás JM et al, 2000; Rump P et al, 2002; Boekholdt SM et al, 2005).

La frecuencia alélica encontrada en este estudio para la forma salvaje B1 fue de 0,68 y para la variante mutada B2 de 0,32. En coincidencia con los resultados descritos en el estudio REGRESS (Regresion Growth Evaluation Statin Study), en que la frecuencia alélica de la variante mutada fue del 0,35 (Kuivenhoven JA et al, 1997), o a la frecuencia hallada en población de la Comunidad Valenciana de 0,37 para la variante mutada (Sorlí JV, 2008; Corella D et al, 2000).

5.3.2 Asociación del polimorfismo TaqIB con los niveles de colesterol HDL

En numerosos estudios se ha observado que los portadores del alelo B2 presentaban niveles mayores de colesterol HDL. La asociación se ha descrito en distintas razas y etnias (Boekholdt SM et al, 2005), tanto en población árabe (Al-Daghri NM et al, 2003; Kashani Farid MA, 2010), como asiática (Tai ES et al, 2003; Du J et al, 2010), afroamericana o caucásica norteamericana (Ordovás JM et al, 2000; Cuchel M et al, 2002; Mohrschladt MF et al, 2005; Nettleton JA et al, 2007; Dullaart RP et al, 2008), así como en población europea mediterránea (Corella D et al, 2000; Sorlí JV, 2008). Los mismos resultados se han observado en muestras de población infantil, tanto holandesa, como española (Rump P et al, 2002; López-Simón L et al, 2009).

El grado de asociación del polimorfismo TaqIB2 con niveles mayores de colesterol HDL difirió en función de la población estudiada, posiblemente a causa de diferencias étnicas o raciales (Pan SL et al, 2012), sin embargo ha sido independiente de otros factores metabólicos que pueden influir en los niveles de colesterol HDL, como los niveles de triglicéridos (Freeman DJ et al, 1994; Al-Daghri NM et al, 2003). Aunque en adultos la asociación resultó independiente del

sexo, en edad infantil se ha descrito una mayor asociación entre el alelo TaqIB y el colesterol HDL entre las niñas (López-Simón L et al, 2009).

Como en la mayoría de los estudios, en nuestro trabajo los portadores del alelo B2 mutado presentaron niveles mayores de colesterol HDL, en concreto 6,20 mg/dl más que los individuos B1B1. Este resultado alcanzó la significación estadística en un modelo ajustado por edad y sexo.

5.3.3 Influencia del polimorfismo TaqIB en la respuesta a una dieta baja en grasa

En 2008, Dullaart RP et al publicaron una revisión de diferentes investigaciones llevadas a cabo en población caucásica, sin poder llegar a una conclusión definitiva respecto al efecto del polimorfismo TaqIB en la respuesta lipídica tras una intervención dietética.

De entre los estudios ya existentes, destaca el realizado por Wallace AJ et al (2000). En él se trata de buscar una explicación a las diferentes respuestas lipídicas frente a los cambios en la dieta. Partiendo de 55 individuos, se aplicaron dos intervenciones dietéticas. La primera, rica en grasa saturada (21% del aporte total de energía) y con un 3% de poliinsaturada, fue seguida durante 4 semanas. La segunda, una dieta rica en grasa poliinsaturada (10%) y con un 11% de grasa saturada, se aplicó durante 4 semanas más. Los datos recogidos en su estudio, muestran por primera vez evidencias de que las variaciones en el gen de la CETP son un importante determinante en la respuesta de los niveles de colesterol a los cambios en el porcentaje de grasa de la dieta. De modo que se observa en los individuos portadores del alelo B2 una menor respuesta al cambio en la dieta a nivel del colesterol total y LDL, registrándose descensos mayores en los niveles lipídicos en aquellos individuos no portadores del alelo B2 al pasar a la variante dietética rica en grasa poliinsaturada.

En otra investigación llevada a cabo en población china de la etnia Han, se seleccionó a 56 individuos sanos y jóvenes para observar la respuesta a una dieta baja en grasa (15% de la ingesta calórica diaria) y alta en carbohidratos (70% de la ingesta calórica diaria). Tras una semana de intervención dietética, se observó que los individuos homocigotos B1B1 respondían con un incremento mayor de colesterol HDL (Du J et al, 2010).

Por otro lado, Nettleton JA et al (2007), en un estudio realizado en una amplia muestra de norteamericanos, tanto caucásicos como afroamericanos, llegó a la conclusión de que la ingesta de grasa no modificaba la asociación entre la CETP y los niveles de colesterol HDL.

En nuestro estudio hemos incluido este polimorfismo para estudiar su influencia sobre los parámetros lipídicos, en respuesta a la intervención dietética.

Se observó que, tanto de manera basal como tras la intervención, los portadores del alelo B2 presentaban concentraciones mayores de colesterol HDL, efecto ya descrito en población mediterránea (Corella D et al, 2000), aunque no se observó una interacción del polimorfismo con la dieta modulando la respuesta.

5.4 Polimorfismo rs7903146 C>T en el gen TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2)

El gen TCF7L2 se expresa en la mayoría de los tejidos del organismo, incluidas las células β pancreáticas y los adipocitos (Cauchi S et al, 2006). El TCF7L2 codifica el TCF4, un factor de transcripción que contiene la caja HMG (High Mobility Group) y que juega un papel clave en la ruta de señalización mediada por la proteína Wnt (Wingless Type). Esta ruta metabólica regula la proliferación y diferenciación celular (Ross SE et al, 2000; Nelson WJ et al, 2004; Cawthorn WP et al, 2007), media en el desarrollo de los islotes pancreáticos en el embrión (Papadopoulou S et al, 2005) y en la adipogénesis, manteniendo los preadipocitos en estado indiferenciado al inhibir la expresión genética adipogénica (Ross SE et al, 2000; Moldes M et al, 2003; Liu J et al, 2004; Kawai M et al, 2007). También interviene en la homeostasis de la glucosa. Al unirse el TCF4 a β -catenina, se activa la expresión de genes diana implicados en la homeostasis de la glucosa, tales como genes que expresan incretinas en células enteroendocrinas y que potencian la secreción de insulina en las células β pancreáticas (Yi F et al, 2005; Lyssenko V et al, 2007). Además, dicho complejo también se encuentra involucrado en la expresión de genes mediadores del proceso de la inflamación (Araki Y et al, 2003). Dado su papel regulador metabólico clave, las alteraciones en la ruta de señalización mediada por Wnt parecen estar comprometidas en múltiples enfermedades, incluidos diversos tipos de cáncer y otros trastornos esqueléticos, neuronales y cardiovasculares (Clevers H et al, 2006; Mani A et al, 2007).

En la búsqueda de las implicaciones fisiopatológicas del TCF7L2, en 2006, el grupo de Grant SF describió una fuerte asociación entre sus variantes genéticas y la diabetes tipo 2 en población caucásica con ascendencia norteamericana. El riesgo de diabetes tipo 2 asociado al TCF7L2 pudo confirmarse posteriormente en numerosos trabajos en diferentes grupos étnicos (Cauchi S et al, 2006; Damcott CM et al, 2006; Duren WL et al, 2006; Flórez JC et al, 2006; Groves CJ et al, 2006; Humphries SE et al, 2006; Saxena R et al, 2006; Scott LJ et al, 2006; Zhang C et al, 2006; Chandak GR et al, 2007; Cauchi S et al, 2007; Elbein SC et al, 2007; Flórez JC et al, 2007; Hayashi T et al, 2007; Horikoshi M et al, 2007; Lehman DM et al, 2007; Saxena R et al, 2007; Sladek R et al, 2007; Scott LJ et al, 2007; Steinthorsdottir V et al, 2007; Zeggini E et al, 2007; Tong Y et al, 2009). De entre los diferentes polimorfismos investigados, uno de los más intensamente relacionados con el riesgo de diabetes, ha sido el rs7903146 C>T. Lissenko V et al (2007) observaron que la variante rs7903146 C>T daba lugar a una menor

secreción de insulina en las células β pancreáticas, lo que predisponía a padecer diabetes tipo 2.

Los polimorfismos en el TCF7L2 también han sido relacionados con otros rasgos del síndrome metabólico además de la diabetes tipo 2, tales como el sobrepeso y la dislipemia (Cauchi S et al, 2006; Flórez JC et al, 2006; Melzer D et al, 2006; Kimber CH et al, 2007; Huertas-Vázquez A et al, 2008). El papel que en concreto desempeña el polimorfismo rs7903146 C>T a este nivel, no se encuentra aún esclarecido de forma concluyente.

5.4.1 Frecuencia alélica del polimorfismo rs7903146 C>T

Tal y como podemos observar en la figura 5.1, las frecuencias alélicas encontradas para el alelo mutado T difieren en función de las regiones geográficas estudiadas. El alelo T es más prevalente en poblaciones africanas, del próximo oriente y medio oriente, así como en Europa, donde se encuentran frecuencias alélicas que oscilan entre 0,30 y 0,50, mientras que se encuentra una frecuencia alélica muy baja en el este asiático y en poblaciones de nativos americanos, con un rango de 0,005-0,15 (Cauchi S et al, 2006; Flórez JC et al, 2006; Grant SF et al, 2006; Groves CJ et al, 2006; Humphries SE et al, 2006; Saxena R et al, 2006; Scott LJ et al, 2006; Helgason A et al, 2007; Parra EJ et al, 2007; Huertas-Vázquez A et al, 2008; Shanguera DK et al, 2008; Luo Y et al, 2009; Warodomwicht D et al, 2009; Guinan KJ, 2012).

Incluso en zonas donde el alelo T presenta una frecuencia alélica mayor, como en África y Europa, se encuentran variaciones en función del área geográfica estudiada. En África, las frecuencias alélicas mayores para el alelo T se observan en el centro, norte y sur del continente, mientras que son menores en las regiones del este y del oeste. También en Europa, se observa una elevada frecuencia para el alelo T en la zona mediterránea (entre 0,30 y 0,45), que tiende a disminuir progresivamente hacia el norte y noroeste europeo (0,25-0,30) (Scott LJ et al, 2007; Cauchi S et al, 2008; Huertas-Vázquez A et al, 2008; Carrasco P et al, 2011; Guinan KJ, 2012).

Consecuentemente, las frecuencias alélicas encontradas en población caucásica norteamericana son similares a las encontradas en el norte de Europa, 0,25-0,30 (Grant SF et al, 2006; Zhang C et al, 2006; Stolerman ES et al, 2009).



Figura 5.1. Distribución mundial del polimorfismo rs7903146 T.

Los contornos muestran la frecuencia alélica para el alelo T, incrementándose desde 0,000 en las áreas no sombreadas, hasta 0,50 en las áreas más oscuras. Cada punto representa las coordenadas geográficas de una muestra de población estudiada (n = 94). (Guinan K et al, 2012)

De acuerdo con las observaciones previamente publicadas en población española, nuestra muestra de población presentó una frecuencia alélica para el alelo mutado T de 0,39.

5.4.2 Asociación del polimorfismo rs7903146 C>T con la glucemia

Desde que en 2006 Grant SF et al describieran por primera vez la asociación del gen TCF7L2 con el riesgo de diabetes tipo 2, el polimorfismo rs7903146 ha sido objeto de múltiples investigaciones en diversos grupos étnicos que engloban caucásicos, africanos y asiáticos. En todos ellos los resultados coinciden en que el alelo mutado T se asocia intensamente con la predisposición a padecer diabetes tipo 2, así como con parámetros asociados, entre ellos la hiperglucemia (Damcott CM et al, 2006; Flórez JC et al, 2006; Grant SF et al, 2006; Zhang C et al, 2006; Cauchi S et al, 2007; Chandak GR et al, 2007; Helgason A et al, 2007; Loos RJF et al, 2007; Mayans S et al, 2007; Cauchi S et al, 2008; Stolerman ES et al, 2009; Tong Y et al, 2009; Cooke JN et al, 2012; Lukacs K et al, 2012).

En nuestro trabajo, los portadores del alelo T, especialmente los hombres, presentaron una ligera tendencia a presentar niveles mayores de glucemia (dentro de los límites de la normoglucemia), aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos. Esta falta de asociación, puede deberse a un bajo poder estadístico, ya que en nuestra muestra de población no se encontraba un número de individuos diabéticos suficiente como para establecer una comparación entre portadores del alelo T.

5.4.3 Asociación del polimorfismo rs7903146 C>T con parámetros antropométricos y de composición corporal

Mientras que los resultados acerca de la asociación del alelo T del polimorfismo rs7903146 con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 parecen coincidentes en múltiples grupos étnicos (Cauchi S et al, 2007; Flórez JC et al, 2007; Lyssenko V et al, 2008), no ocurre así con la posible asociación entre el alelo T y el IMC. Aunque se sabe que el TCF7L2 se expresa en el tejido adiposo y que regula la adipogénesis, el impacto que el polimorfismo rs7903146 pueda ejercer en el riesgo de obesidad, no se encuentra aún dilucidado.

Algunos autores han descrito cómo, paradójicamente el mayor riesgo de diabetes tipo 2 atribuido al alelo mutado T, parecía asociarse con menor IMC y riesgo de obesidad en diferentes poblaciones, de modo que el mayor riesgo de diabetes tipo 2 sólo se manifestaba en aquellos individuos portadores del alelo T con $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, especialmente en los hombres (Cauchi S et al, 2006; Flórez JC et al, 2006; Humphries SE et al, 2006; Melzer D et al, 2006; Helgason A et al, 2007; Kimber CH et al, 2007; Wang J et al, 2007; Cauchi S et al, 2008; Stancáková A et al, 2009; Lukacs K et al, 2012). Mientras que otros autores no encontraron ninguna relación entre el IMC y el alelo T en sus investigaciones realizadas tanto en población asiática, como caucásica europea y norteamericana (Cauchi S et al, 2006; Cauchi S et al, 2008; Sanghera DK et al, 2008; Stolerman ES et al, 2009; Fisher E et al, 2012). Incluso se encuentran trabajos en los que el alelo T supone un riesgo de mayor IMC e ICC, tanto en población asiática de ambos sexos (Gupta V et al, 2012), como en mujeres caucásicas (Phillips CM et al, 2012).

En nuestra investigación, se observó la tendencia a presentar mayor peso, IMC, perímetro de cintura y masa grasa entre los portadores del alelo T, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Los resultados que asocian el alelo T con menor IMC en los estudios caso-control, en los que se comparaba una muestra de población con diabetes tipo 2, con otra de individuos no diabéticos, podrían deberse a que en el grupo de casos, los portadores del alelo C podrían haber desarrollado la diabetes mediante vías alternativas a las del alelo de riesgo T, tales como mayor IMC y masa grasa, los cuales influirían en una mayor resistencia a la insulina. Mientras que en los individuos portadores del alelo T, la diabetes se habría desarrollado mediada por una deficiente secreción de insulina, independiente del IMC y la masa grasa (Flórez JC et al, 2006; Saxena R et al 2006; Lyssenko V et al, 2007; Loos RFJ et al, 2007; Stolerman ES et al, 2009). Además, factores ambientales o interacciones con otros polimorfismos genéticos, podrían estar influyendo en la adiposidad. Helgason A et al (2007) observaron, por ejemplo, cómo se producía un mayor riesgo de obesidad en asociación con el alelo C del polimorfismo rs7903146 cuando se acompañaba del alelo A del polimorfismo rs10885406 en el mismo gen.

5.4.4 Asociación del polimorfismo rs7903146 C>T con parámetros lipídicos

Aunque la diabetes tipo 2, tan ampliamente relacionada con el polimorfismo rs7903146, se suele acompañar de alteraciones en el metabolismo de los lípidos, tales como hipertrigliceridemia y bajos niveles de colesterol HDL (Taskinen MR et al, 2003; Hao M et al, 2007), se encuentran menos trabajos que investiguen la relación del polimorfismo rs7903146 con la dislipemia. Huertas-Vázquez A et al (2008) sugieren que las variantes genéticas en el TCF7L2 podrían estar implicadas en la hipertrigliceridemia, al alterar la regulación transcripcional en el tejido adiposo.

Al respecto del posible papel del alelo T en la dislipemia, se encuentran investigaciones, tanto en población caucásica hispana y norteamericana, como en población de India, en las que los portadores del alelo T presentaron niveles mayores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL y triglicéridos, pero ninguna diferencia respecto al colesterol HDL en función del genotipo (Huertas-Vázquez A et al, 2008; Sanghera DK et al, 2008). Por otro lado, Melzer D et al (2006), en su investigación realizada en población italiana anciana, describió niveles menores de triglicéridos y mayores de colesterol HDL en asociación con el alelo T. Al igual que el grupo de Melzer D, en el trabajo de Bo S et al (2009) se observó la misma asociación con los triglicéridos en población italiana con Sd. metabólico. Otros estudios no encontraron diferencias significativas en el perfil lipídico en función del alelo T (Cauchi S et al, 2006; Kimber CH et al, 2007; Carrasco P et al, 2011).

En nuestra muestra de población no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre el alelo mutado T y el perfil lipídico, aunque los portadores del alelo T tendían a presentar niveles mayores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, así como niveles menores de colesterol HDL.

Puede que las diferencias en los resultados obtenidos se deban a particularidades específicas de ciertas etnias, como la comunidad endogámica del norte de India de los Khatri Sikh, en la que se observó una tendencia a la dislipemia en asociación al alelo T (Sanghera DK et al, 2008). También podrían deberse a interacciones con otros polimorfismos o con estilos de vida particulares de cada grupo étnico, especialmente la dieta. Además, la inconsistencia en los resultados podría proceder de diferencias en el diseño de las investigaciones, atendiendo a características de las muestras de población estudiadas, que podrían influir en el perfil lipídico (Warodomwichit D et al, 2009).

5.4.5 Influencia del polimorfismo rs7903146 C>T en la respuesta a una dieta baja en grasa

Los resultados conflictivos acerca de la asociación del polimorfismo rs7903146 con el IMC, así como el papel clave del gen TCF7L2 en la regulación de la homeostasis de la glucosa y la adipogénesis, permiten suponer que la composición dietética podría estar interaccionando con este gen.

En este sentido, diversos autores han estudiado la posible modulación de la respuesta a una dieta destinada a la pérdida de peso en función del polimorfismo rs7903146. Cauchi S et al (2008) estudiaron en 662 franceses y suizos obesos ($IMC=35,5\pm 4,7\text{kg/m}^2$) el efecto en la pérdida de peso de dos tipos de dieta hipocalórica, una alta en grasa y baja en hidratos de carbono y otra baja en grasa y alta en hidratos de carbono. Ambos tipos de dieta hipocalórica suponían una reducción de 600 kcal/día en la ingesta energética habitual de los participantes, estimada basalmente en 2.205 ± 701 kcal/día. Tras 10 semanas de intervención dietética, se observó una media de pérdida de peso de 6,8 kg en los participantes, sin que existieran diferencias en función del polimorfismo rs7903146. Coincidiendo con estos resultados, tampoco McCaffery JM et al (2011) observaron ninguna interacción gen*dieta en la pérdida de peso. Sin embargo, otras investigaciones sí que han encontrado una modulación en la respuesta a la intervención dietética en interacción con el alelo T. El equipo de Haupt A et al (2010) observó en 309 alemanes, que tras 9 meses de intervención en el estilo de vida (incluidos ejercicio y dieta), el alelo T mutado se relacionaba con una disminución menor del IMC y la masa grasa. Puede que las diferentes respuestas en la pérdida de peso tras las intervenciones dietéticas en función del genotipo, sean debidas más que a la cantidad de calorías restringida, a la proporción energética de las grasas ingeridas. Grau K et al (2010), en el proyecto NUGENOB estudiaron en un grupo de obesos, la respuesta a una dieta hipocalórica para perder peso en función de la cantidad total de grasa aportada. Aplicaron durante 10 semanas dos tipos de dieta hipocalórica, una rica en grasa (40-45% de la energía total ingerida en forma de grasa), y otra baja en grasa (20-25% de la energía total ingerida en forma de grasa). En ambos tipos de dieta, se ajustó el aporte energético para que supusiese una disminución de 600 kcal/día respecto al aporte energético diario basal. Se observó que los individuos homocigotos TT perdían más peso en respuesta a la dieta baja en grasa, a pesar de que la disminución en kcal/día era igual en ambos tipos de dieta.

Al igual que en el estudio de Grau K et al (2010), la dieta seguida por nuestra población fue baja en grasa (23% de la energía total ingerida). La restricción energética fue algo inferior a la aplicada por Grau K et al, supuso una disminución de 370 kcal/día sobre el consumo medio basal, y aunque el tiempo de la intervención dietética fue de menor duración y no se estudiaba una muestra de población obesa, observamos una interacción gen*dieta en cuanto a los parámetros antropométricos. Los portadores del alelo T respondieron mejor a la dieta hipocalórica y baja en grasa que los homocigotos CC, ya que el alelo T se

asoció con descensos mayores en el peso, el IMC, el perímetro de cintura y el ICC.

Posteriormente, otros autores han descrito la existencia de interacciones entre el polimorfismo rs7903146, no únicamente con la cantidad de grasa total ingerida, sino también en relación con el tipo de ácidos grasos presentes en la dieta. Phillips CM et al (2012), describieron que el riesgo de Sd. metabólico determinado por el alelo T se encontraba modulado por la cantidad de AGS presentes en la dieta, de modo que si la dieta era rica en AGS ($\geq 15,5\%$ de la ingesta energética diaria), el riesgo de Sd. metabólico asociado era mayor, mientras que disminuía si la dieta era baja en AGS. Los AGP también han sido descritos como moduladores en el efecto del alelo T en los niveles de lípidos postprandiales, de modo que cuando la ingesta de AGP ω -6 era $\geq 7,36\%$ de la ingesta de energía total diaria, los portadores del alelo T presentaban niveles mayores de VLDL postprandial y los homocigotos TT mayor trigliceridemia postprandial. Esta interacción no se observó si la misma cantidad de AGP se aportaba en forma ω -3. Los autores sugerían que el efecto de los ω -6 en combinación con el alelo T en el perfil lipídico postprandial debía estar en relación con una reducción en la secreción de insulina, de forma que aumentase la secreción hepática de VLDL y trigliceridemia postprandial (Warodomwicht D et al, 2009).

En nuestra intervención dietética los AGP están presentes en tan sólo un 2% del aporte energético total, sin alcanzar los niveles de interacción descritos por Warodomwicht D et al, del $\geq 7,36\%$ de la ingesta energética diaria. Quizá por ello, no se observó ninguna interacción entre nuestra intervención dietética y el polimorfismo rs7903146 en lo referente al perfil lipídico o la glucemia.

5.5 Polimorfismo -2548G/A en el gen de la Leptina

En 1998 Mammès O et al, describieron en una muestra de obesos de Francia varios polimorfismos afectando al gen ob que codifica la leptina. Entre ellos, el polimorfismo -2548G/A parecía influir en los niveles de leptina en sangre y se asociaba con el riesgo de obesidad. Posteriormente, debido a que anteriores estudios habían sugerido la poca probabilidad de que las variaciones en el gen que codifica la leptina fueran la causa de la obesidad, Li WD et al (1999) estudiaron la región promotora del gen ob, con la finalidad de hallar nuevos polimorfismos relacionados con la obesidad. Entre otras, localizaron una variante en la posición -2548G/A, que finalmente resultó ser la misma variante descrita por el grupo de Mammès O et al en 1998 (Mammès O et al, 2000), confirmándose así la asociación del polimorfismo -2548G/A con el sobrepeso.

5.5.1 Frecuencia alélica del polimorfismo -2548G/A

Desde el inicio del estudio del polimorfismo -2548G/A en el gen de la leptina, se observó que, en población general caucásica, la frecuencia alélica del alelo mutado A es casi la misma que para el alelo salvaje, oscilando entre 0,44 y 0,51 (Mammès O et al, 1998; Hoffstedt J et al 2002; Jiang Y et al, 2004). En dos estudios realizados en población de la Comunidad Valenciana, se hallaron frecuencias alélicas similares a las observadas en otras poblaciones europeas, con una frecuencia alélica para el alelo A de 0,46 (Sorlí JV, 2008) y de 0,50 (Portolés O et al (2006). En nuestro estudio, la frecuencia alélica hallada para el alelo salvaje G fue de 0,56 mientras que para el alelo mutado A fue de 0,44, en consonancia con los resultados de otros estudios realizados en población caucásica.

5.5.2 Asociación del polimorfismo -2548G/A con parámetros antropométricos y de composición corporal

La leptina ejerce dos funciones reguladoras que se relacionan con el desarrollo de la obesidad. A nivel metabólico, los niveles bajos de leptina producen una disminución del gasto energético basal. Por otro lado, la leptina regula la ingesta, con lo que los niveles bajos de leptina se acompañan de un aumento de la ingesta (Soukas A et al, 2000; Mizuta E et al, 2008; Valassi E et al, 2008). Las investigaciones que estudian el modo en que el polimorfismo -2548G/A influye en la leptinemia presentan resultados contradictorios, según algunos autores la variante -2548A se asocia a menor leptinemia (Le Stunff C et al, 2000; Mammès O et al 2000; Hoffstedt J et al, 2002; Hinuy HM et al, 2008; Ben Alí S et al, 2009; Constantin A et al 2010; Riestra P et al, 2010; Tavit B et al, 2012), mientras que otros autores concluyen que la variante -2548G da lugar a niveles menores de leptina (Mammès O et al, 1998; Yiannakouris N et al, 2003; Liu HL et al, 2008). En consecuencia, los resultados de los estudios publicados que relacionaban este polimorfismo con el sobrepeso son, desde sus inicios, discordantes y controvertidos (Duarte SF et al, 2007). En la mayoría de estudios publicados acerca de la asociación entre el polimorfismo -2548G/A y el sobrepeso, se concluye que el alelo G es más frecuente entre individuos con sobrepeso que entre aquellos con normopeso, por lo que el alelo A podría tener un efecto protector frente a la obesidad (Li WD et al, 1999; Mammès O et al, 2000; Wang TN et al, 2006; Hinuy HM et al, 2008; Duarte SF et al, 2007; Constantin A et al, 2010). Sin embargo, en otras investigaciones no se ha podido establecer ninguna asociación entre el polimorfismo -2548G/A y el IMC (Le Stunff C et al, 2000; Jiang Y et al, 2004; Portolés O et al, 2006; Sorlí JV, 2008). Incluso existen investigaciones en las que, por el contrario, el alelo A se relacionaba con mayor IMC (Liu HL et al, 2008; Huuskonen A et al, 2010). En nuestra investigación, de acuerdo con los autores que observaron mayor IMC en asociación con el polimorfismo G, observamos que los portadores del alelo G presentaban mayor

IMC. Además, los portadores del alelo G tendían a presentar mayor perímetro de cintura y cadera, ICC y masa grasa que los homocigotos AA, aunque no se trató de resultados estadísticamente significativos.

La inconsistencia entre los resultados de las diferentes publicaciones existentes podría ser debida a que el polimorfismo -2548G/A interactuase con otros polimorfismos que afectaran al fenotipo, o bien a las diferencias en la selección de las diversas muestras de población estudiadas, ya que la asociación del alelo G con mayor IMC por lo general se ha observado en aquellas publicaciones en las que se estudiaban grupos de población con obesidad extrema, pero no en aquellas investigaciones en las que los individuos estudiados presentaban obesidad moderada o normopeso.

5.5.3 Asociación del polimorfismo -2548G/A con parámetros lipídicos

Existen escasas investigaciones que estudien las concentraciones de lípidos en sangre en relación con el polimorfismo -2548G/A. Hinuy HM et al (2008), en su investigación en 228 mujeres obesas brasileñas y Okada T et al (2010), en su investigación en 136 niños japoneses, no hallaron ninguna asociación entre el polimorfismo -2548G/A y los niveles de lípidos en sangre. Por otro lado, Gregoor JG et al (2010), en su estudio realizado en 352 pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos, observaron que los hombres portadores del alelo G presentaban una ratio colesterol total/colesterol HDL menor que los individuos homocigotos AA. En este último caso, dada la situación de tratamiento farmacológico y posibles alteraciones de los estilos de vida asociadas a esta enfermedad (abuso de tabaco, alcohol, trastornos alimentarios...), los resultados podrían estar sesgados y por tanto no ser relevantes en cuanto a una posible asociación con la lipidemia. El interés en nuestro trabajo por analizar la posible relación entre un polimorfismo que ha sido descrito principalmente por su asociación con la obesidad, se debe a que los individuos obesos o con sobrepeso, con frecuencia presentan dislipemias, en mayor o menor grado. En nuestra investigación observamos una asociación entre el polimorfismo -2548G/A y la concentración plasmática de colesterol total y colesterol LDL. Los portadores del alelo G presentaban basalmente niveles mayores de colesterol total y colesterol LDL, alcanzando los resultados la significación estadística en un modelo ajustado por edad y sexo.

5.5.4 Influencia del polimorfismo -2548G/A en la respuesta a una dieta baja en grasa

Comprender la interacción gen*ambiente, resulta fundamental para comprender el verdadero peso de cada uno de estos factores en el desarrollo de las enfermedades, o en la presencia de factores de riesgo asociados. En la única

investigación que hemos hallado de la interacción de este polimorfismo con intervenciones dietéticas, se observó que los portadores del alelo A, asociados a menor IMC, respondían con una menor pérdida de peso ante una dieta hipocalórica, respecto a los homocigotos GG (Mammès O et al, 1998).

En el presente estudio, aunque no se alcanzó la significación estadística en un modelo ajustado por edad y sexo, los portadores del alelo G perdían más peso en respuesta a la intervención dietética. No se encontró ninguna otra interacción entre el polimorfismo -2548G>A y la respuesta a la intervención dietética en el resto de parámetros antropométricos y de composición corporal. Sin embargo, respecto a los niveles plasmáticos de lípidos, encontramos que los individuos portadores del alelo G respondieron a la dieta baja en grasa con un descenso significativo del colesterol LDL de 8,97 mg/dl, mientras que los individuos homocigotos AA respondieron con un aumento, también estadísticamente significativo, en los niveles de colesterol LDL de 4,09 mg/dl. El descenso en los niveles de colesterol LDL descrito en los portadores del alelo G podría explicarse en asociación con la pérdida de peso experimentada tras la intervención. El aumento de la concentración de colesterol en los individuos homocigotos AA podría ser consecuencia de interacciones con otros polimorfismos o factores ambientales.

5.6 Polimorfismo Q223R en el gen del Receptor de la Leptina

La leptina es una hormona que regula el peso corporal reduciendo la ingesta y aumentando el gasto energético, al unirse a nivel central con su receptor específico, el RLEP (Zhang Y et al, 1994; Murphy JE et al, 1997; Mizuta E et al, 2008). En la búsqueda de variantes genéticas relacionadas con el riesgo de obesidad y de resistencia a la insulina, inicialmente se prestó atención al gen de la leptina, ya que previamente se había descrito en ratones, cómo las mutaciones en el gen de la leptina se traducían en menor leptinemia, lo cual se relacionaba con hiperfagia, obesidad severa y resistencia a la insulina (Zhang Y et al, 1994). Sin embargo, en humanos, al contrario de lo esperado, en diferentes estudios se halló que niveles elevados de leptinemia se asociaban a mayor riesgo de obesidad (Liu YJ et al, 2004; Skibola CF et al, 2004; Salopuro T et al, 2005; Zacharova J et al, 2005; Wang TN et al, 2006). Esta contradicción en los resultados, pudo explicarse posteriormente en base a mutaciones en el gen del RLEP, verdadero responsable del riesgo de obesidad y de resistencia a la insulina, ya que la alteración del RLEP conduce a mayor leptinemia, que no es capaz de ejercer su acción a través de su receptor anómalo, con la consecuente ingesta excesiva y disminución del gasto energético (White DW et al, 1997; Clement K et al, 1998).

De entre los diferentes polimorfismos estudiados en el RLEP, destaca la variante Gln223Arg o Q223R. Tras la secuenciación de este polimorfismo por parte del grupo de Considine RV (1996), numerosos estudios se han dedicado a

estudiar su asociación con el riesgo de obesidad y parámetros asociados, en diferentes poblaciones.

5.6.1 Frecuencia alélica del polimorfismo Q223R

Con respecto a la frecuencia del alelo mutado R existen grandes diferencias entre países, grupos étnicos y según el IMC.

Atendiendo a diferentes grupos étnicos, el alelo R presenta variabilidad en su frecuencia alélica. A nivel mundial, la variante mutada R, se encuentra en menor proporción en población caucásica, siendo más frecuente en población asiática y afrocaribeña (Matsuoka N et al, 1997; Thompson DB et al, 1997; Ragin CC et al, 2009). En Norteamérica, la frecuencia del alelo R varía de 0,41-0,46 en individuos caucásicos con normopeso, a 0,51 en individuos de raza negra, mientras que es inferior entre obesos (Silver K et al, 1997; Chagnon YC et al, 1999; Chagnon YC et al, 2000). Sin embargo, en población brasileña, pese a presentar una gran proporción de personas de raza negra o mulata, la frecuencia alélica observada es inferior respecto a Norteamérica (Mattevi VS et al, 2002). En Europa los resultados son más heterogéneos, observándose una menor prevalencia en la zona mediterránea respecto al centro y norte europeo (Gotoda T et al, 1997; Yiannakouris N et al, 2001; Wauters M et al, 2001; Mammès O et al, 2001; Quinton ND et al, 2001; Portolés O et al, 2006). En población mediterránea valenciana se ha descrito una frecuencia alélica para el alelo R de 0,34 (Portolés O et al, 2006; Sorlí JV, 2008).

En nuestra muestra de población, la frecuencia alélica encontrada para el alelo salvaje Q fue de 0,39, mientras que para el alelo mutado fue de 0,61.

5.6.2 Asociación del polimorfismo Q223R con parámetros antropométricos y de composición corporal

En la bibliografía existente podemos observar resultados discordantes respecto a la asociación de este polimorfismo con las medias antropométricas y de composición corporal (Paracchini V et al, 2005).

Por un lado, en diversas investigaciones se ha relacionado la variante R con una mayor leptinemia, IMC, perímetro de cintura, masa grasa y más riesgo de obesidad. Los resultados se han replicado en muestras de población de orígenes geográficos variados, tanto en caucásicos norteamericanos, como en europeos del norte o de la zona mediterránea, así como en poblaciones sudamericanas. El riesgo mayor de obesidad asociado al alelo R se ha observado tanto en hombres, como en mujeres y en diferentes edades, ya fueran adolescentes (Riestra P et al, 2010) o mujeres postmenopáusicas (Quinton ND et al, 2001). Hay autores que han

descrito la asociación con mayor riesgo de obesidad tan sólo en individuos homocigotos RR (Yiannakouris N et al, 2001; Mattevi VS et al, 2002; Murugesan D et al, 2010; Riestra P et al, 2010), mientras que otros han observado esta relación en los portadores del alelo mutado (Chagnon YC et al, 2000; Quinton ND et al, 2001).

Por otro lado, otros trabajos obtienen resultados opuestos y asocian el alelo R con menor leptinemia, peso, IMC, ICC, masa grasa y menos riesgo de obesidad. Los resultados han sido descritos en diferentes muestras de población tanto caucásicas norteamericanas y canadienses, como en población europea anglosajona o mediterránea, así como en sudamericanos, norteafricanos y población asiática. El efecto protector frente a la obesidad del alelo R se observó en diferentes rangos de edad, desde la adolescencia a la edad adulta y sin diferencias entre sexos. La mayoría de autores describieron esta asociación en un modelo recesivo, siendo los homocigotos RR los que presentaron menor riesgo de obesidad y rasgos asociados (Silver K et al, 1997; Chagnon YC et al, 1999; Quinton ND et al, 2001; Guízar-Mendoza JM et al, 2005; Portolés O et al, 2006; Furusawa T et al, 2010), mientras que otros autores describieron este efecto en los portadores del alelo 223R (Wauters M et al, 2001; Sorlí JV, 2008; Ben Ali S et al, 2009).

En nuestra investigación, en el grupo de los hombres, los portadores del alelo Q presentaron mayor peso, IMC, perímetro de cintura y perímetro de cadera que los homocigotos RR, mientras que entre las mujeres se observó el efecto contrario y fueron las homocigotas RR las que presentaron mayor peso, IMC, perímetro de cintura y perímetro de cadera. Tanto en hombres como en mujeres, los homocigotos RR presentaron mayor masa grasa. Sin embargo ninguno de estos resultados alcanzó la significación estadística.

De todo ello se deduce que, aunque las variaciones en el receptor de la leptina están muy relacionadas con la obesidad en modelos animales y que, aunque según los resultados aportados por algunos autores, también podría estarlo en humanos, serían necesarios más trabajos acerca de la funcionalidad del polimorfismo descrito (Chagnon YC et al, 2000). Además, dado que la obesidad es una enfermedad compleja en la que intervienen varios genes, así como factores ambientales, los estudios deberían analizar la interacción entre los diferentes genes y la de éstos con variables ambientales, así como analizar los hábitos dietéticos en sujetos obesos y delgados en diferentes grupos étnicos (Paracchini V et al, 2005; Sorlí JV, 2008; Bender N et al, 2011).

5.6.3 Asociación del polimorfismo Q223R con parámetros lipídicos y glucemia

En cuanto a la posible relación de la variante Q223R del receptor de la leptina con los parámetros bioquímicos también se observan resultados discordantes en la bibliografía existente.

Se encuentran trabajos en los que los portadores del alelo R presentan un perfil lipídico aterogénico, con mayor colesterol total, colesterol LDL (Chiu KC et al, 2004) y triglicéridos (Constantin A et al, 2010), así como niveles menores de colesterol HDL (Van der Vleuten GM et al, 2006; Ranjith N et al, 2011). En consonancia con lo descrito por Sorlí JV (2008) en población hospitalaria de la Comunidad Valenciana, siendo las mujeres portadoras del alelo R las que presentaron mayores niveles de colesterol total y colesterol LDL.

Sin embargo, otros autores asocian un perfil lipídico más favorable al alelo R, con niveles menores de colesterol total y triglicéridos, así como niveles mayores de colesterol HDL (Ukkola O et al, 2000; Gregoor JG et al, 2010). Estos resultados estarían de acuerdo con lo descrito en su trabajo sobre pacientes de Atención Primaria en la Comunidad Valenciana por Sorlí JV (2008).

En nuestra investigación se observó, tanto en hombres como en mujeres homocigotos RR, niveles mayores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, así como niveles menores del HDL y glucemia. Mientras que hubo diferencias en función del sexo en cuanto al colesterol HDL, en los hombres homocigotos RR fue mayor respecto a los portadores del alelo Q y menor entre las mujeres. Pero estos resultados no alcanzaron la significación estadística. Los diferentes autores, explican estas divergencias entre diferentes estudios, sugiriendo posibles interacciones gen*gen con otros polimorfismos implicados en el perfil lipídico, o con factores ambientales, tales como la dieta, que puede diferir de forma sustancial en función del grupo étnico estudiado.

5.6.4 Influencia del polimorfismo Q223R en la respuesta a una dieta baja en grasa

A pesar de tratarse de un posible factor de interacción de capital importancia en la regulación del peso corporal y el perfil lipídico, se encuentra muy escasa bibliografía que estudie las posibles interacciones entre el polimorfismo Q223R y la respuesta a diferentes tipos de dieta, ya sea en cuanto a parámetros antropométricos, como lipídicos.

Stratigopoulos G et al (2009), tras estudiar el efecto de varias dietas con diferentes proporciones de grasa en ratones, no encontró ninguna interacción

entre el polimorfismo Q223R y la respuesta a las dietas en cuanto a cambios en el peso, composición corporal y gasto energético.

En lo referente a parámetros lipídicos, Ukkola O et al (2000) describió en gemelos sometidos a una dieta hipocalórica, mayores niveles de triglicéridos, colesterol total, leptinemia y menores niveles de colesterol HDL en los individuos QQ.

En cuanto a la respuesta a la dieta baja en grasa objeto de nuestro estudio, no se encontró ninguna interacción estadísticamente significativa, ni en los cambios antropométricos y de composición corporal, ni en los cambios de niveles lipídicos o glucemia. Quizá a causa de un escaso poder estadístico por el reducido tamaño muestral o quizá porque el polimorfismo presentase interacción gen*dieta en relación a determinados macronutrientes, tales como el porcentaje de grasa total o la proporción de AGM, AGP, AGS, a partir de cierto nivel, estando éste muy reducido en nuestra dieta. Por otro lado, el escaso periodo de intervención dietética puede haber influido en que no se haya observado ninguna interacción gen*dieta.

5.7 Polimorfismo Pro12Ala (rs1801282) en el gen del PPAR γ

El PPAR γ es un miembro de la superfamilia de los receptores hormonales nucleares. Se trata de un importante factor de transcripción que regula el funcionamiento de genes implicados en el crecimiento y diferenciación celular del tejido adiposo y que tiene un papel clave en la homeostasis energética de los lípidos y la glucosa, así como en la sensibilidad a la insulina (Tontonoz T et al, 1994; Mangelsdorf DJ et al, 1995; Barak Y et al, 1999; Kubota N et al, 1999; Rosen ED et al, 1999; Kahn CR et al, 2000; Olefsky JM et al, 2000; He W et al, 2003; Imai T et al, 2004; Evans RM et al, 2004; Jones JR et al, 2005; Hevener AL et al, 2007; Odegaard JI et al, 2007; Chistiakov DA et al, 2010; Namvaran F et al, 2011; Prakash J et al, 2012). De hecho, las tiazolidionas, fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina en diabéticos, actúan como agonistas del PPAR γ (Lehmann JM et al, 1995; Kahn CR et al, 2000; Olefsky JM et al, 2000; Evans RM et al, 2004; Namvaran F et al, 2011).

El PPAR γ presenta dos isoformas, mientras que la isoforma 1 se encuentra ampliamente distribuida en diferentes tejidos (tejido adiposo, colon, macrófagos, músculo esquelético y cardíaco), la isoforma 2 se expresa únicamente en el tejido adiposo (Kliwer SA et al, 1994; Braissant O, et al, 1996; Spiegelman BM, 1998; Namvaran F et al, 2011; Chistiakov DA et al, 2010).

Se han identificado diversos polimorfismos en el gen del PPAR γ 2, entre los cuales el Pro12Ala, es el más común en la población. Descrito en 1997 (Chung-Jen Y et al, 2007), el polimorfismo Pro12Ala del gen del PPAR γ 2, se ha asociado con la resistencia a la insulina y con el riesgo de diabetes tipo 2, dislipemia y obesidad (Deeb SS et al, 1998; Ek J et al, 1999; Meirhaeghe A et al, 2000; Robitaille J et al, 2003; Ochoa MC et al, 2004). Sin embargo, los resultados de las investigaciones al respecto, han resultado conflictivos en función de las diferentes etnias estudiadas, lo cual sugirió la existencia de interacciones entre el polimorfismo y factores ambientales (tales como la proporción grasa en la dieta), así como interacciones con otros polimorfismos (He W et al, 2009).

El polimorfismo Pro12Ala también ha sido estudiado en relación con otras enfermedades, incluyendo diversos tipos de cáncer (Stefan N et al, 2001; Kahara T et al, 2003; Buzzetti R et al, 2005; Helwig U et al, 2007), el Sd. de ovarios poliquísticos (Hara M et al, 2002; Korhonen S et al, 2003; Hahn S et al, 2005; Tok EC et al, 2005; Yilmaz M et al, 2005), la enfermedad de Alzheimer (Camacho IE et al, 2004; D'Abramo C et al, 2005; Sastre M et al, 2006), procesos inflamatorios y osteoporosis (Namvaran F et al, 2011).

5.7.1 Frecuencia alélica del polimorfismo Pro12Ala

La frecuencia alélica observada para el alelo 12Ala, difiere en función de la etnia o región geográfica analizada, siendo mayor entre población caucásica (Chung-Jen Y et al, 1997). En investigaciones realizadas en población anglosajona la frecuencia alélica hallada fue de 0,11 a 0,15 (Beamer BA et al, 1998; Li WD et al, 2000; Poirier O et al 2000; Swarbrick MM et al, 2001). Mientras que en población europea, se observó una frecuencia menor en los países mediterráneos (0,07), respecto a los nórdicos (0,21) (Ek J et al, 1999; Valve R et al, 1999; Clement K et al, 2000; Vaccaro O et al, 2000; Luan J et al, 2001; Evans D et al, 2001; Schäffler A et al, 2001; Blüher M et al, 2002; González-Sánchez JL et al, 2002; Rasin AM et al, 2007; Sorlí JV, 2008; Estivalet AA et al, 2011). En población asiática, el alelo 12Ala es menos frecuente que en el resto de razas, encontrando los diferentes estudios una frecuencia alélica que oscila entre 0,004 y 0,064 (Lei HH et al, 2000; Iwata E et al, 2001; Dong CP et al, 2008). A excepción de la población india, donde se observaron frecuencias alélicas mayores (0,11) (Bhatt SP et al, 2012).

En nuestro estudio, la frecuencia del alelo salvaje fue de 0,97 y para el alelo mutado 12Ala de 0,07, de acuerdo con la baja frecuencia encontrada por otros autores en población mediterránea.

5.7.2 Asociación del polimorfismo Pro12Ala con parámetros antropométricos y de composición corporal

Se encuentran disonancias entre las publicaciones que investigan la asociación del polimorfismo Pro12Ala con el riesgo de obesidad.

Dado el papel proadipogénico del PPAR γ , cabría esperar que un polimorfismo que condujese a una disminución en la transactivación del PPAR γ , diese lugar a una menor adiposidad. En este sentido, poco después de la identificación del polimorfismo Pro12Ala, en 1998 se observó que la variante 12Ala se asociaba con una menor transactivación del PPAR γ y en consecuencia con un menor IMC (Deeb SS et al, 1998). En posteriores estudios, se observó la asociación del alelo 12Ala con menor adiposidad, tanto en sujetos diabéticos, como en sanos (Doney A et al, 2000; Damcott CM et al, 2004; Barbieri M et al 2005; Tanko LB et al, 2005; Rosado EL et al, 2007; Bouhaha R et al, 2008). Sin embargo, estos resultados fueron conflictivos en función de las razas estudiadas (Fornage M et al, 2005; Wei Q et al, 2006) y en posteriores estudios realizados en diferentes poblaciones, se puso de manifiesto la complejidad existente en la asociación entre este polimorfismo con el riesgo de obesidad.

Numerosos estudios sugieren una asociación entre el alelo 12Ala con un riesgo mayor de obesidad tanto en población caucásica, ya sea anglosajona, eslava, mediterránea o latinoamericana, como en población árabe, afroamericana o asiática, observándose este resultado en las diferentes publicaciones, con independencia del sexo, tanto en personas sanas, como en personas con obesidad o diabetes (Beamer BA et al, 1998; Valve R et al, 1999; Ek J et al, 1999; Lei HH et al, 2000; Li WD et al, 2000; Cole SA et al, 2001; Blüher M et al, 2002; Kim KS et al, 2004; Ochoa MC et al, 2004; Danawati CW et al, 2005; Fornage M et al, 2005; Meirhaeghe A et al, 2005; Tok EC et al, 2006; Tönjes A et al, 2006; Wei Q et al, 2006; Mattevi VS et al, 2007; Franks PW et al, 2007; Morini E et al, 2008; Lagou V et al, 2008; Li L et al, 2008; Morini E et al, 2008; Mirzaei H et al, 2009; Passaro A et al, 2011; Bhatt SP et al, 2012; Prakash J et al, 2012).

Por otro lado, en diversas investigaciones realizadas en amplias muestras de población europea, incluyendo tanto países del norte de Europa, como población mediterránea, no se encontró ninguna asociación entre el polimorfismo 12Ala y un mayor riesgo de obesidad (Clement K et al, 2000; Evans D et al, 2000; Poirier O et al, 2000; Vaccaro O et al, 2000; Luan J et al, 2001; Schäffler A et al, 2001; Ghossaini M et al, 2005; Stefanski A et al, 2006; Sorlí JV, 2008). Tampoco se observó la asociación entre el alelo 12Ala y el riesgo de obesidad en población latinoamericana, asiática o árabe (Mori Y et al, 1998; Nelson TL et al, 2007; Ereqat S et al, 2009; Wang LP et al, 2012).

La heterogeneidad en los resultados observados entre las diferentes poblaciones, se explicó en parte por la interacción del polimorfismo con factores ambientales, tales como la proporción y tipo de grasa en la dieta (Luan J et al,

2001; Robitaille J et al, 2003; Memisoglu A et al, 2003). También la coexistencia con otros polimorfismos tuvo un impacto significativo en el efecto del polimorfismo Pro12Ala en el peso y composición corporal (Hsueh WC et al, 2001; Ochoa MC et al, 2004; Barbieri M et al, 2005; Goyenechea E et al, 2006; Chen TJ et al, 2007).

En nuestra investigación, de acuerdo con las publicaciones que relacionan el alelo 12Ala con el riesgo de obesidad, se observó de forma estadísticamente significativa en un modelo ajustado por edad y sexo, que los portadores del alelo 12Ala tendían a la obesidad abdominal, presentando mayor perímetro de cintura e ICC. En el mismo sentido, también presentaron mayor peso, IMC y masa grasa, aunque sin alcanzar la significación estadística (quizá debido al bajo poder estadístico en las comparaciones, ya que la variante 12Ala fue la menos prevalente de las estudiadas en este trabajo). Estos resultados podrían explicarse de acuerdo con la fisiología descrita para esta variante genética.

5.7.3 Asociación del polimorfismo Pro12Ala con parámetros lipídicos

Los resultados obtenidos por las diferentes investigaciones acerca de la asociación del polimorfismo Pro12Ala con los parámetros lipídicos, no son concluyentes.

Mientras que por un lado, existen publicaciones en las que se observa un perfil lipídico aterogénico en los portadores del alelo 12Ala, los cuales presentaban niveles mayores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, así como niveles menores de colesterol HDL (Beamer BA et al, 1998; Swarbrick MM et al, 2001; Robitaille J et al, 2003; Barbieri M et al, 2005; Meirhaeghe A et al, 2005; Hamada T et al, 2007; Ereqat S et al, 2009; Milewicz A et al, 2009; Guan J et al, 2011), en otras investigaciones realizadas en población caucásica y asiática, no se encontró ninguna asociación entre el polimorfismo y el perfil lipídico (Poirier O et al, 2000; Schäffler A et al, 2001; Chang-Quan H et al, 2011; Alsaleh A et al, 2011). Incluso se ha descrito la asociación contraria entre este polimorfismo y el perfil lipídico, presentando los portadores del alelo 12Ala niveles menores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, así como niveles mayores de colesterol HDL (Iwata E et al, 2001; Evans D et al, 2001; González-Sánchez JL et al, 2002; Tai ES et al, 2004; Brand-Herrmann SM et al, 2005; Pollex RL et al, 2007; Chistiakov DA et al, 2010; Huang X et al, 2011).

En consonancia con los autores que relacionan el alelo 12Ala con un perfil lipídico más aterogénico, en nuestra muestra de población también se observó entre los portadores del alelo 12Ala niveles mayores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, así como niveles menores de colesterol HDL, aunque sin alcanzar estos resultados la significación estadística, quizá de nuevo a causa del bajo poder estadístico en las comparaciones a causa de la baja prevalencia encontrada para el alelo 12Ala.

Las divergencias de los resultados obtenidos entre las diferentes publicaciones, ya sea en función del tipo de población estudiada, o dentro de una misma población, dependiendo de su IMC o su género (Ek J et al, 1999; Iwata E et al, 2001), podrían ser debidas a interacciones gen*dieta, tal y como anotan Luan J et al (2001). De hecho, se ha descrito la interacción de este polimorfismo con el consumo de alcohol, de forma que los portadores del alelo 12Aa con un consumo moderado de alcohol (5-13 g de etanol/día, con independencia del tipo de bebida alcohólica consumida), tenían más colesterol HDL, mientras que si eran abstemios o presentaban un alto consumo de alcohol (>13 g de etanol/día) presentaban menos colesterol HDL, en comparación con los homocigotos Pro12Pro (Brand-Herrmann SM et al, 2005). La proporción AGP:AGS también interaccionaba con el alelo 12Aa en su asociación con el perfil lipídico. Alsaleh A et al (2011) observaron en población caucásica que una dieta con menor proporción de grasa saturada daba lugar a una disminución del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, en los portadores del alelo 12Aa.

5.7.4 Asociación del polimorfismo Pro12Aa con la glucemia

Los diferentes estudios existentes muestran asociaciones heterogéneas de este polimorfismo con la susceptibilidad de padecer diabetes en diversas poblaciones.

Por una parte, se ha observado un efecto protector asociado al alelo 12Aa, al producir una mayor sensibilidad a la insulina y tolerancia a la glucosa (Deeb SS et al, 1998; Koch M et al, 1999; Nicklas BJ et al, 2001; Fritsche A et al, 2001; Poulsen P et al, 2003; Kahara T et al, 2003; Damcott CM et al, 2004; Buzzetti R et al, 2004; Barbieri M et al, 2005; Fornage M et al, 2005; Buzzetti R et al, 2005; Tavares V et al, 2005; Tönjes A et al, 2006; Scaglioni S et al, 2006; Helwig U et al, 2007; Huguenin GV et al, 2011; Garaulet M et al, 2011), describiéndose esta asociación tanto en población caucásica anglosajona, eslava y mediterránea (Altshuler D et al, 2000; Li WD et al, 2000; González-Sánchez JL et al, 2002; Frederiksen L et al, 2002; Memisoglu A et al, 2003; Doney ASF et al, 2004; Radha V et al, 2006; Soriguer F et al, 2006; Jaziri R et al, 2006; Chistiakov DA et al, 2010), como en población asiática (Hara K. et al, 2000; Mori H et al, 2001; Horiki M et al, 2004; Moon MK et al, 2005) y árabe (Meshkani R et al, 2007).

Por otra parte, en otras publicaciones no se ha constatado ninguna asociación entre el polimorfismo Pro12Aa y la glucemia basal o el riesgo de diabetes mellitus. Ni en caucásicos europeos y norteamericanos (Mancini FP et al, 1999; Malecki MT et al, 2003; Moffett SP et al, 2005; Sorlí JV, 2008), ni en hispanoamericanos (Moffett SP et al, 2005), árabes (Bouassida KZ et al, 2005; Badii R et al, 2008; Mirzaei H et al, 2009) o asiáticos (Guo WL et al, 2011).

Incluso existen publicaciones en las que se asocia el alelo 12Aa con una mayor predisposición a padecer diabetes tipo 2, tanto en muestras de población

caucásicas europeas y estadounidenses (Evans D et al, 2000; Evans D et al, 2001; Zeggini E et al, 2005; De Rooij SR et al, 2006; Flórez JC et al, 2007; Fiorito M et al, 2007; Herder C et al, 2008; Kilpeläinen TO et al, 2008; Estivalet AA et al, 2011), como en otras de origen árabe o indio (Pizzuti A et al, 1999; Vieira-Filho JPB et al, 2004; Wakil SM et al, 2006; Sanghera DK et al, 2008; Bhatt SP et al, 2012; Ho JS et al, 2012).

La heterogeneidad en los resultados parece obedecer, por un lado a la interacción del polimorfismo con factores ambientales y por otro a la interacción con otros polimorfismos (Gouda HN et al, 2010). Se ha descrito que el efecto protector del alelo 12Aa sólo se produce si la ingesta total de grasa supera el 30% de la ingesta energética. Mientras que el consumo de grasas trans y de AGS invierte el efecto protector del alelo 12Aa (Harding AH et al, 2001; Pisabarro RE et al, 2004; Soriguer F et al, 2006; Scacchi R et al, 2007). Otras investigaciones enfatizan la importancia de analizar la interacción con otras mutaciones genéticas para determinar la asociación del polimorfismo Pro12Aa con el riesgo de diabetes tipo 2 (Hsueh WC et al, 2001; Stumvoll M et al, 2002; Baratta R et al, 2003; Yang WS et al, 2003; Ochoa MC et al, 2004; Chen TJ et al, 2007).

En consonancia con los autores que relacionan el alelo 12Aa con la hiperglucemia, en nuestra muestra de población también se observó entre los portadores del alelo 12Aa niveles mayores de glucemia, aunque sin alcanzar estos resultados la significación estadística, quizá, de nuevo a causa del bajo poder estadístico en las comparaciones, a causa de la baja prevalencia encontrada para el alelo 12Aa.

5.7.5 Influencia del polimorfismo Pro12Aa en la respuesta a una dieta baja en grasa

Entre los ligandos naturales del PPAR γ se encuentran los ácidos grasos, de forma que la actividad del PPAR γ puede alterarse en función de la cantidad de grasa en la dieta. Se ha descrito, en población española y francesa, la interacción entre la cantidad de grasa ingerida y el polimorfismo Pro12Aa en su asociación con el IMC, de forma que los homocigotos Ala12Aa respondían a una dieta alta en grasa con mayor IMC que el resto de genotipos (Garaulet M et al, 2011; Lamri A et al, 2012). Sin embargo, en el estudio PREDIMED, el seguimiento de una dieta baja en grasa durante dos años produjo un incremento del perímetro de cintura en los portadores 12Aa (Razquin C et al, 2009).

Las diferencias en la respuesta a la cantidad de grasa total de la dieta entre los portadores del alelo 12Aa, se podría explicar atendiendo no sólo a la cantidad, sino también a las diferentes proporciones de AGP, AGM y AGS ingeridos. Se ha observado que cuanto mayor es la proporción de AGM, menor es el IMC en los portadores 12Aa. Mientras que en cuanto a los AGP, los resultados son contradictorios. Algunos autores asocian su consumo mayor con menor IMC

(Luan J et al, 2001; Rosado EL et al, 2010), mientras que otros observaron mayor IMC (Nelson TL et al, 2007).

La composición corporal en los portadores 12Aa también parece responder positivamente ante una dieta baja en grasas saturadas. El grupo de Anderson AL et al (2010), observó en población francesa menor masa grasa en los portadores 12Aa que seguían una dieta baja en grasa saturada. También Razquin C et al (2009), en el estudio PREDIMED, observaron en población española una disminución del perímetro de cintura asociado al alelo 12Aa cuando se seguía una dieta tipo mediterránea, baja en grasa saturada y con mayor proporción de AGM y AGP.

En nuestro trabajo, también se encontró una interacción gen*dieta estadísticamente significativa en la respuesta del IMC y la masa grasa. Los portadores del alelo 12Aa, quienes presentaron un mayor IMC y masa grasa, tanto basalmente como tras la intervención dietética, respondieron con un descenso mayor del IMC y de la masa grasa, que los individuos homocigotos Pro12Pro en respuesta a la dieta baja en grasa total y con mayor proporción de AGM.

Los resultados expuestos sugieren que el alelo 12Aa podría beneficiarse respondiendo con menor IMC y masa grasa, ante una dieta baja en lípidos, siempre y cuando la proporción de AGM en la dieta fuese mayor que la de AGS y AGP.

5.8 Polimorfismo Gly482Ser (+1564G/A) en el gen del coactivador 1 del PPAR γ (PGC1 α)

La familia de los PGC-1 es un grupo de co-activadores transcripcionales de diversos receptores nucleares, incluyendo el PPAR γ y el PPAR α . Se les define como "interruptores" moleculares en diferentes rutas metabólicas.

El PGC1 α fue inicialmente descrito como una proteína que interactuaba con el PPAR γ del tejido adiposo marrón y que podía regular la termogénesis adaptativa en respuesta al frío (Puigserver P et al, 1998). Posteriores estudios revelaron que el PGC1 α regulaba un amplio rango de procesos involucrados en la síntesis y utilización de la energía, tales como la termogénesis adaptativa, la oxidación de las grasas y la glucosa, la gluconeogénesis hepática y el almacenamiento de glucógeno muscular. El PGC1 α regula el metabolismo oxidativo mitocondrial en diversos tejidos con alta demanda energética, tales como el tejido adiposo marrón, el corazón, el músculo esquelético, el riñón, el cerebro, el hígado y los islotes pancreáticos (Esterbauer H et al, 1999; Wu Z et al, 1999; Knutti D et al, 2000).

La reducción en la actividad del PGC1 α se ha asociado a múltiples condiciones patológicas propias del Sd. metabólico. Se ha observado una disminución en la actividad del PGC1 α en el músculo esquelético de pacientes con diabetes tipo 2 (Patti ME et al, 2003). La actividad reducida del PGC1 α también se ha observado en el tejido adiposo de personas obesas con resistencia a la insulina (Semple RK et al, 2004). En el mismo sentido, las tiazolidionas, ejercen su acción farmacológica antidiabética aumentando la actividad del PGC1 α en el tejido adiposo blanco (Wilson-Fritch L et al, 2004).

En 1999 el grupo de Esterbauer H secuenció el gen del PGC1 y describió el polimorfismo Gly482Ser. Posteriores estudios han asociado a esta variante una disminución en la actividad del PGC1 α , así como un mayor riesgo de diabetes tipo 2 y de Sd. metabólico (Puigserver P et al, 1998; Ek J et al, 2001; Baar K et al, 2002; Muller YL et al, 2003; Ambye L et al, 2005; Fanelli M et al, 2005; Vohl MC et al, 2005; Nitz I et al, 2007).

5.8.1 Frecuencia alélica del polimorfismo Gly482Ser

La variante mutada 482Ser del polimorfismo Gly482Ser del PGC1 α es frecuente tanto en población caucásica como en asiática. En diferentes grupos de población, se encuentra con una frecuencia alélica comprendida entre 0,30-0,40, siendo la frecuencia algo mayor en población asiática que en caucásica (Ek J et al, 2001; Esterbauer H et al, 2002; Ambye L et al, 2005; Vohl MC et al, 2005; Xie G et al, 2007; Zhang SL et al, 2007; Sorlí JV, 2008; Zambrano M et al, 2009).

De forma similar a los resultados encontrados por investigaciones previas, la frecuencia alélica del polimorfismo Gly482Ser encontrada en nuestro trabajo fue de 0,67 para el alelo salvaje y de 0,33 para el alelo mutado 482Ser.

5.8.2 Asociación del polimorfismo Gly482Ser con parámetros antropométricos y de composición corporal

El alelo 482Ser se ha asociado a un perfil antropométrico con mayor riesgo de obesidad y Sd. metabólico (Esterbauer H et al, 2002; Sorlí JV, 2008). Sin embargo existen otras investigaciones en las que no se ha encontrado ninguna asociación entre el polimorfismo y un perfil antropométrico compatible con el Sd. metabólico (Muller YL et al, 2003; Ambye L et al, 2005). Las divergencias entre los diversos autores podrían explicarse en base a que las poblaciones estudiadas proceden de etnias con estilos de vida diferentes, que podrían estar interactuando con el polimorfismo.

En nuestra investigación, al contrario que en las publicaciones que relacionan la variante 482Ser con mayor riesgo de obesidad, los portadores del

alelo 482Ser tendían a presentar menor peso, IMC, perímetro de cintura, ICC y masa grasa que los homocigotos Gly482Gly, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.

5.8.3 Asociación del polimorfismo Gly482Ser del PGC1 α con parámetros lipídicos

Otras líneas de investigación, en su estudio de la asociación del polimorfismo Gly482Ser con el Sd. metabólico han centrado su atención en la relación con el perfil lipídico. En esta línea de investigación se encuentran resultados contradictorios. Existen publicaciones en las que se asociaba el alelo 482Ser con un mejor perfil lipídico, caracterizado por niveles mayores de colesterol HDL y menores de colesterol LDL (Vohl MC et al, 2005; Zambrano M et al, 2009; Sorlí JV, 2008). Sin embargo en otras publicaciones se relacionaba la variante mutada 482Ser a un perfil lipídico desfavorable, con niveles mayores de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, así como concentraciones menores de colesterol HDL (Esterbauer H et al, 2002; Wang YB et al, 2005; Zhang SL et al, 2007; Sorlí JV, 2008).

En nuestra muestra de población se observó que los portadores del alelo 482Ser presentaban niveles mayores de colesterol HDL y triglicéridos, aunque los resultados no alcanzaron la significación estadística.

5.8.4 Asociación del polimorfismo Gly482Ser con el riesgo de diabetes tipo 2

En diversos estudios realizados, tanto en poblaciones caucásicas como asiáticas, se ha relacionado la variante 482Ser con un riesgo mayor de diabetes tipo 2 y mayor resistencia a la insulina (Ek J et al, 2001; Muller YL et al, 2003; Andrulionytè L et al, 2004; Fanelli M et al, 2005; Zhang SL et al, 2007). Por otro lado, otros grupos de investigación no han hallado ninguna asociación entre parámetros de diabetes y el polimorfismo, ni en población caucásica, ni en población asiática (Ambye L et al, 2005; Choy YS et al, 2006; Nelson TL et al, 2007; Zambrano M et al, 2009).

En nuestra investigación no se observó ninguna asociación entre este polimorfismo y los niveles de glucemia.

5.8.5 Influencia del polimorfismo Gly482Ser en la respuesta a una dieta baja en grasa

Goyenechea E et al (2008) estudiaron la respuesta a una dieta hipocalórica y baja en grasa en interacción con el alelo 482Ser. El estudio se realizó a 180 españoles con un IMC de $31,4 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$ y edad de 35 ± 5 años. Tras una intervención dietética de dos meses, se observó que los homocigotos Ser482Ser, quienes basalmente presentaban mayor resistencia a la insulina, corregían esta situación y la mantenían incluso un año después de la intervención dietética.

En nuestro trabajo, hemos hallado una interacción cercana a la significación estadística ($p=0,046$) entre la intervención dietética y el polimorfismo Gly482Ser, en los cambios de ICC. Se observó que los portadores del alelo 482Ser que presentaban, tanto basalmente, como tras la intervención menor ICC que los homocigotos Gly482Gly, experimentaron una reducción menor del ICC tras la intervención.

La reducción en la resistencia a la insulina observada por Goyenechea E et al (2008) en respuesta a una dieta hipocalórica y baja en grasa podría estar en consonancia con nuestros resultados, puesto que la reducción en el ICC observada en nuestro trabajo, se traduciría en una reducción de la obesidad abdominal y por tanto en una reducción de la resistencia a la insulina en aquellas personas con exceso de tejido adiposo.

5.9 Polimorfismo rs69939609 T>A en el gen del FTO (Fat Mass and Obesity-associated)

El FTO es el gen más intensamente asociado con la obesidad identificado hasta la fecha (Phillips CM et al, 2012). Inicialmente fue descrito en su asociación con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 (Scott LJ et al, 2007; Zeggini E et al, 2007), aunque posteriormente se observó que en realidad el mayor riesgo de diabetes tipo 2 se debía a su relación con el IMC. Desde entonces múltiples publicaciones confirmaron la relación del FTO con el riesgo de obesidad (Dina C et al, 2007; Frayling TM et al, 2007; Scuteri A et al, 2007; Do R et al, 2008; Grant SF et al, 2008; Peeters A et al, 2008; Tönjes A et al, 2010; Hertel JK et al, 2011). De entre los polimorfismos descritos para este gen destaca el rs9939609 T/A.

El FTO se expresa en múltiples tejidos, tales como el tejido adiposo, el cerebro, el hígado, los músculos y las células β del páncreas (Dina C et al, 2007; Frayling TM et al, 2007). El FTO también se expresa en el núcleo hipotalámico que regula el apetito, por lo que su asociación con el riesgo de obesidad podría tener que ver con una influencia en el comportamiento alimentario y consecuentemente

en el balance energético (Gerken T et al, 2007). De hecho, se ha observado que los portadores del alelo A del polimorfismo rs9939609 del FTO tienden a elegir alimentos más grasos y a ingerir cantidades mayores de comida (Andreasen C et al, 2008; Cecil JE et al, 2008; Timpson NJ et al, 2008; Tanofsky-Kraff M et al, 2009). El FTO también parece participar en la regulación de la masa grasa corporal a través de la lipólisis. La leptina también podría ser un posible intermediario en el desarrollo de mayor adiposidad relacionada con el polimorfismo rs9939609 del gen FTO, ya que el alelo A se ha asociado con mayor leptinemia (Wahlen K et al, 2008; Labayen I et al, 2011).

5.9.1 Frecuencia alélica del polimorfismo rs69939609

La frecuencia alélica para el alelo mutado A es mayor en población caucásica (0,38-0,49) que en población asiática (0,12-0,32), siendo más frecuente en población sudasiática que en chinos (Dina C et al, 2007; Frayling TM et al, 2007; Scott LJ et al, 2007; Al-Attar SA et al, 2008; Chang YC et al, 2008; Li H et al, 2008; Legry V et al, 2009; Li M et al, 2010; Labayen I et al, 2011, Lear SA et al, 2011).

En nuestra muestra de población, de acuerdo con los resultados de otros autores en población europea, la frecuencia alélica encontrada para el alelo salvaje fue de 0,60 y para el alelo mutado de 0,40.

5.9.2 Asociación del polimorfismo rs6639609 con parámetros antropométricos y de composición corporal

En población infantil, tanto caucásica europea, como asiática, el alelo A se ha asociado con el desarrollo temprano de sobrepeso y obesidad (Jacobsson JA et al, 2008; Müller TD et al, 2008; Rendo T et al, 2009; Li M et al, 2010; Xi B et al, 2010; Rutters F et al, 2011; Zavattari P et al, 2011; Tercjak-Rečko M et al, 2012; Wang J et al, 2012).

El riesgo mayor de obesidad y sobrepeso asociado al alelo A, se ha descrito también entre adultos en diversos estudios realizados, tanto en caucásicos norteamericanos, australianos y europeos, como en poblaciones asiáticas o de raza negra. En todos ellos se ha observado que los portadores del alelo A mutado presentaban más peso, mayor IMC, mayor perímetro de cintura y cadera, y más masa grasa abdominal y subcutánea (Ohashi J et al, 2007; Chang YC et al, 2008; Hotta K et al, 2008; Hunt SC et al, 2008; Kring SI et al, 2008; Marvelle AF et al, 2008; Tan JT et al, 2008; Cornes BK et al, 2009; Doney AS et al, 2009; González-Sánchez JL et al, 2009; Jacobsson JA et al, 2009; Lappalainen TJ et al, 2009; Legry V et al, 2009; Luan J et al, 2009; Xi B et al, 2009; Kaakinen M et al, 2010; Karasawa S et al, 2010; Lear SA et al, 2011; Lee HJ et al, 2010; Liu G

et al, 2010; Liu Y et al, 2010; Razquin C et al, 2010; Rodríguez-López R et al, 2010; Sun Y et al, 2010; Liu G et al, 2011; Mangge H et al, 2011; Okuda M et al, 2011; Rees SD et al, 2011; Sonestedt E et al, 2011; Taylor AE et al, 2011; Corella D et al, 2012; Lombard Z et al, 2012; Phillips CM et al, 2012; Sentinelli F et al, 2012; Vimalaswaran KS et al, 2012; Wang H et al, 2012).

Por otro lado, en otras investigaciones no se ha encontrado ninguna relación entre el polimorfismo rs9939609 y el sobrepeso o la obesidad. (Horikoshi M et al, 2007; Li H et al, 2008; Hennig BJ et al, 2009; Shimaoka I et al, 2010). En estas investigaciones parece que factores ambientales, tales como el tipo de dieta o la actividad física podrían estar modulando el efecto del polimorfismo. En raza negra el alelo A da lugar a un mayor riesgo de obesidad si la población habita en países con estilos de vida obesígenos, como en Norteamérica, pero no si se trata de regiones con estilo de vida tradicional africano, como Gambia (Hennig BJ et al, 2009). En un mismo país, el tipo de población en que se habite influye también en la manifestación del polimorfismo. En India, se ha observado que aquellos grupos de población que viven en el área urbana desarrollan mayor riesgo de obesidad en asociación al alelo A, pero no así en caso de vivir en zonas rurales (Taylor AE et al, 2011; Vasan SK et al, 2012). Incluso en un mismo núcleo de población, parece que el ambiente educativo en el que se desarrollaron los individuos modula la expresión del polimorfismo rs9939609: Jacobsson JA et al (2009) observaron en una muestra de población sueca que aquellas personas ancianas que habían alcanzado la edad adulta llevando un estilo de vida más saludable que el actual, aun presentando el genotipo de riesgo, no desarrollaron sobrepeso, ni obesidad. Esto explicaría también que el efecto del alelo A decline en función de la edad de la población estudiada (Qi L et al, 2008).

Se ha descrito también cómo el nivel educativo influye en la presencia de la asociación entre el alelo A y el riesgo de obesidad. En población española, sólo los individuos que no presentaban estudios universitarios desarrollaban un mayor riesgo de obesidad en asociación con el alelo A (Corella D et al, 2012). Este fenómeno podría ser explicado debido a que la población con un bajo nivel educativo tiende a presentar peores hábitos alimentarios, ya sea por falta de educación nutricional, o por presentar peor poder adquisitivo. De hecho, en otras investigaciones llevadas a cabo en población caucásica, se ha observado que la proporción de AGS en la dieta modula la asociación entre el FTO y el IMC, de modo que el mayor riesgo de sobrepeso y obesidad sólo se encuentra presente cuando el alelo mutado A se acompaña de una dieta rica en AGS o con una ratio AGP:AGS baja. En población adulta, Phillips CM et al (2012) observaron que si la dieta presentaba un proporción de AGS $\geq 15.5\%$ del total de la energía o una ratio AGP:AGS baja (<0.38), aumentaba el riesgo de obesidad en los portadores del alelo A. La misma interacción fue observada por Corella D et al (2011) y Lappalainen T et al (2012). También en población infantil española se ha descrito que eran los portadores del alelo A que consumían más del 12,6 % de energía total en forma de AGS, o cuya dieta presentaba una proporción AGP:AGS menor de 0,43, los que tenían mayor riesgo de obesidad.

Otro factor del estilo de vida que parece influir en que se manifieste o no la asociación con el sobrepeso y el alelo mutado A, es la actividad física. Tanto en población caucásica, como en asiática, se ha observado que tan sólo en un contexto de sedentarismo, se presentaba un mayor riesgo de obesidad en relación con el alelo A (Karasawa S et al, 2010; Xi B et al, 2010; Sonestedt E et al, 2011).

En nuestra muestra de población, de acuerdo con los autores que observaron la asociación del polimorfismo rs69939609 con el riesgo de sobrepeso y obesidad, los portadores del alelo A presentaron más peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, aunque estos resultados no alcanzaron la significación estadística. Sin embargo, entre los hombres se apreció de forma significativa que los portadores del alelo A presentaron menor ICC y masa grasa que los homocigotos TT, al contrario de las observaciones previas de otros autores, en las que el alelo A se caracterizó por mayor adiposidad, tanto periférica, como central. Esta menor adiposidad en los hombres portadores del alelo A, podría haber sido debida a la actividad física en el estilo de vida de los hombres estudiados, entre los cuales la práctica deportiva era habitual, así como el desempeño de esfuerzo físico en el trabajo en un 26,7% de ellos, que eran trabajadores de la construcción.

5.9.3 Asociación del polimorfismo rs69939609 con parámetros lipídicos

Existen menos publicaciones que estudien la posible asociación entre el polimorfismo rs69939609 y el perfil lipídico que aquellas que se han ocupado del riesgo de obesidad, a pesar de que la dislipemia suele encontrarse en asociación con sobrepeso en el contexto del Sd. metabólico. En algunos trabajos, realizados en muestras de población europeas y asiáticas, no se encontró ninguna relación entre la variante genética y los parámetros lipídicos (Chang YC et al, 2008; Hotta K et al, 2008; Li H et al, 2008; Müller TD et al, 2008; Legry V et al, 2009; Shimaoka I et al, 2010; Mangge H et al, 2011; Tercjak-Rečko M et al, 2012), quizá debido a que se investigó en adultos japoneses, con dietas tradicionalmente hipolipemiantes, así como en muestras de población infantil, que generalmente presentan menor prevalencia de dislipemia que los adultos. Sin embargo, otros autores han encontrado en asociación al alelo A, niveles menores de colesterol HDL en población adulta procedente de regiones con estilos de vida muy distintos, tanto del norte de Europa, como en chinos, sudasiáticos e inuits (Al-Attar SA et al, 2008; Kring SI et al, 2008; Doney AS et al, 2009; Zhou D et al, 2012), así como niveles mayores de triglicéridos en población escocesa (Doney AS et al, 2009).

En nuestra investigación, el polimorfismo rs69939609 no mostró ninguna relación estadísticamente significativa con las concentraciones plasmáticas de lípidos, aunque los portadores del alelo A tendían a presentar niveles mayores de colesterol HDL, así como niveles menores de triglicéridos.

5.9.4 Influencia del polimorfismo rs69939609 en la respuesta a una dieta baja en grasa

Diversos estudios realizados en población asiática y caucásica han señalado interacciones entre intervenciones en el estilo de vida (dieta y ejercicio físico) destinadas a la disminución de peso con el polimorfismo rs69939609. Existen publicaciones, en las que la pérdida de peso es menor para el alelo mutado A, cuando se intenta reducir la ingesta de energía en la dieta y/o aumentar el gasto energético mediante ejercicio físico. Matsuo T et al (2012) describieron en 204 japoneses de 24 a 66 años y con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, cómo, tras catorce semanas de intervención dietética hipocalórica (1.200 kcal/día), los homocigotos AA presentaban una reducción menor de la masa grasa, que ya basalmente era superior a la del resto. El mismo resultado se obtuvo en población infantil obesa, con una intervención en el estilo de vida de un año de duración, atendiendo a la actividad física y a la dieta, consiguiéndose una reducción de peso menor entre los niños homocigotos AA (Reinehr T et al, 2009). Sin embargo, cuando la intervención dietética se centra tanto en la proporción de grasa total en la dieta, como en el tipo de grasas presentes en la dieta, la respuesta de los portadores del alelo A se ve modificada en cuanto a los cambios en el peso corporal. Grau K et al (2009), observaron una respuesta mejor en la pérdida de peso en los individuos portadores del alelo A ante una dieta baja en grasa total (20-25% de la energía total en forma de grasa y 60-65% en forma de hidratos de carbono). En el mismo sentido, en el estudio PREDIMED, en población española con un rango de edad de 55 a 80 años y alto riesgo cardiovascular, tras 3 años de dieta tipo mediterránea, baja en grasas saturadas y con mayor porcentaje en grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, los portadores del alelo A presentaron un aumento de peso menor que los individuos TT (Razquin C et al, 2010).

Por el contrario, otros autores no observaron ninguna interacción entre el polimorfismo y diversas intervenciones destinadas a la pérdida de peso. En población infantil alemana con sobrepeso y obesidad, se encuentran dos publicaciones en las que el polimorfismo no influyó en la respuesta a la intervención dietética (Müller TD et al, 2008; Schum J et al, 2012). En adultos finlandeses con un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y con una edad entre 40 y 65 años, tampoco se observó ninguna interacción tras un programa destinado a la pérdida de peso (Lappalainen TJ et al, 2009). Sin embargo, aunque no se observaran diferencias en la pérdida de peso tras la intervención dietética, parece que el genotipo sí que pudo influir en el mantenimiento de los resultados obtenidos: Woehning A et al (2012) observaron que, tras un programa de pérdida de peso de doce semanas de duración, al que se sometieron 193 obesos de entre 18 y 72 años, aunque no hubo diferencias en la disminución del peso en función del genotipo, los homocigotos AA presentaron más éxito en mantener la pérdida de peso cuarenta semanas después de la intervención.

En nuestra intervención dietética tampoco hemos encontrado ninguna interacción con la respuesta a la dieta en función el genotipo, ni en lo referente a

parámetros antropométricos, ni tampoco en cuanto al perfil lipídico y desconocemos, si como en las observaciones de Woehning A et al (2012), existe alguna influencia en el mantenimiento del cambio en el peso corporal tiempo después tras la intervención.

5.10 Polimorfismo rs17782313 T>C en el gen de la Melanocortina (MCR4)

Diversos estudios han señalado las mutaciones en el gen MC4R como la causa más común de obesidad monogénica (Larsen LH et al, 2005; Lubrano-Berthelier C et al, 2006). El MC4R se encuentra implicado en los mecanismos hipotalámicos de control del apetito, activando las vías anorexígenas e inhibiendo las orexígenas, de modo que las alteraciones del MC4R pueden dar lugar a hiperfagia compulsiva desde la infancia, obesidad moderada-grave e hipersensulinemia (Farooqi IS et al, 2000; Rosmond R et al, 2001; Zurbarano-Inchusta R et al, 2004; Govaerts C et al, 2005; MacKenzie RG, 2006; Zhang R et al, 2007; Pichler M et al, 2008; Qi L et al, 2008; Stutzmann F et al, 2009; Valladares M et al, 2010).

Se han descrito diferentes polimorfismos en el gen MC4R manifestados en familias con obesidad de carácter dominante. Por una parte, Branson R et al (2003), estimaron que sólo el 5% de los casos de obesidad severa podrían presentar una mutación en el gen MC4R, y por otra parte los polimorfismos en este receptor son poco prevalentes, tanto en población mediterránea (Dubern B et al, 2001; Vaisse C et al, 2000; Miraglia del Giudice E et al, 2002; Martí A et al, 2003; Mergen M et al, 2001), como del centro y norte de Europa (Hinney A et al, 1999; Larsen LH et al, 2005) o asiática (Kobayashi H et al, 2002), con tan sólo una frecuencia en torno al 1-5% en obesos. Así pues, la importancia de este gen en cuanto al desarrollo de obesidad, sería escaso, sin embargo, algunas variantes del MC4R sí que se han asociado con mayor riesgo de obesidad, moderada y severa.

En 2008, Loos RJ et al describieron la asociación entre el polimorfismo rs17782313 en el gen MC4R y la obesidad, tanto en población infantil como en adultos (Loos RJ et al, 2008). Posteriores estudios confirmaron sus resultados en diferentes poblaciones, al asociarse el polimorfismo a mayor IMC, más masa grasa y en consecuencia a un riesgo mayor de diabetes tipo 2 (Qi L et al, 2008; Cauchi S et al, 2009; Willer CJ et al, 2009; Beckers S et al, 2011).

5.10.1 Frecuencia del polimorfismo rs17782313

En diferentes publicaciones en población del centro y norte de Europa se ha encontrado una frecuencia alélica para el alelo mutado C en torno a 0,25 y

0,17. (Cauchi S et al, 2009; Beckers S et al, 2011; Tschritter O et al, 2011; Thomsen M et al, 2012). En población asiática, de forma similar, la frecuencia alélica encontrada para el alelo C se situaba entre 0,14 y 0,22 (Cheung CY et al, 2010; Tao L et al, 2012).

De acuerdo con los estudios realizados sobre población caucásica europea, la frecuencia alélica encontrada en nuestra investigación fue de 0,80 para el alelo salvaje T y de 0,20 para el alelo mutado C.

5.10.2 Asociación del polimorfismo rs17782313 con parámetros antropométricos y de composición corporal

En estudios realizados en población caucásica del norte y centro de Europa, así como de Norteamérica, el alelo C del polimorfismo rs17782313 se ha asociado con más peso, mayor IMC, mayor perímetro de cintura, más masa grasa y mayor riesgo de obesidad, observándose esta asociación tanto en adultos, como en niños (Andreasen CH et al, 2008; Loos RJ et al, 2008; Haupt A et al, 2009; Luan J et al, 2009; Zobel DP et al, 2009; Liu G et al, 2010; Kring SI et al, 2010; Beckers S et al, 2011; Liu G et al, 2011; Orkunoglu-Suer et al, 2011; Vogel CI et al, 2011). Los mismos resultados fueron descritos en individuos de raza negra norteamericanos y de Sudáfrica (Liu G et al, 2010; Liu G et al, 2011; Lombard Z et al, 2012). Sin embargo, aunque existen estudios que también relacionan el alelo C con un mayor riesgo de obesidad (Cheung CY et al, 2010; Wu L et al, 2010; Taylor AE et al, 2011; Huang W et al, 2011), en otras investigaciones no se ha encontrado ninguna asociación (Tao L et al, 2012; Wang J et al, 2012). Estas diferencias podrían explicarse en base a las diferencias en el estilo de vida y tipo de alimentación, especialmente entre culturas occidentales y orientales.

De acuerdo con los resultados de los estudios existentes en población caucásica, en nuestra muestra de población los portadores del alelo C también presentaron mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, ICC y masa grasa que los homocigotos TT. Aunque los resultados no alcanzaron la significación estadística, quizá un estudio con mayor tamaño muestral, podría aportar información en este sentido.

5.10.3 Asociación del polimorfismo rs17782313 con parámetros lipídicos

La mayoría de publicaciones dedicadas al polimorfismo rs17782313 centran la atención en su asociación con el riesgo de obesidad y parámetros antropométricos relacionados. Sin embargo, aunque la dislipemia también puede considerarse un rasgo asociado a mayor adiposidad, existen pocas investigaciones que hayan estudiado esta posible asociación. En población caucásica del norte de Europa se ha encontrado que los portadores del alelo

mutado C presentaban un perfil lipídico desfavorable, caracterizado por niveles menores de colesterol HDL (Kring SI et al, 2010). Mientras que en población asiática, por el contrario, se ha descrito la asociación del alelo C con un perfil lipídico más favorable, con independencia del IMC, presentando los homocigotos CC y los portadores C, niveles menores de colesterol total y colesterol LDL, en comparación con los homocigotos TT (Tao L et al, 2012).

En nuestra investigación, al igual que en el estudio de Tao L et al (2012), los portadores del alelo mutado C presentaron niveles menores de colesterol total y colesterol LDL, y al contrario que los resultados observados por Kring SI et al (2010), niveles mayores de colesterol HDL. Aunque estos resultados no alcanzaron la significación estadística. En cuanto a los niveles de triglicéridos, el alelo C se asoció a una mayor trigliceridemia de forma significativa en un modelo ajustado por edad y sexo.

5.10.4 Influencia del polimorfismo rs17782313 en la respuesta a una dieta baja en grasa

Dado el papel fisiológico del MC4R en el control de la ingesta y la saciedad, el polimorfismo rs17782313 ha sido estudiado en su relación con la conducta alimentaria (Qi L et al, 2008; Stutzmann F et al, 2009; Valladares M et al, 2010). Sin embargo, no se ha prestado la misma atención a la posible interacción de esta variante genética con una intervención dietética destinada a perder peso y los pocos resultados obtenidos tampoco apuntan a una interacción significativa. Haupt A et al (2009), en una muestra de 242 alemanes, tras aplicar durante 9 meses una dieta hipocalórica, no apreciaron ninguna interacción con el polimorfismo rs17782313 y la pérdida de peso o la distribución de la grasa corporal.

Aunque en nuestro trabajo la intervención dietética se aplicó durante menos tiempo que Haupt et al (2009), sí que se observó una interacción estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs17782313 y los cambios de peso y de ICC en respuesta a la intervención dietética. Los portadores del alelo C, que tanto basalmente, como tras la intervención, presentaban mayor peso e ICC, respondieron a la dieta hipocalórica y baja en grasa con una disminución mayor de peso, pero menor de ICC, que los individuos homocigotos TT. De modo, que aunque la respuesta supuso un descenso del peso corporal, no se tradujo en una disminución de su adiposidad abdominal respecto a los homocigotos TT.

5.11 Polimorfismo rs17300539G>A en el gen de la Adiponectina

En 1995 Philipp Scherer et al describieron una proteína producida por el tejido adiposo, que en aquel momento parecía estar implicada en la regulación del

balance energético. Posteriormente, en 1999 se localizó el gen ADIPOQ o AMP1, responsable de su producción y se dio el nombre de adiponectina a esta proteína (Saito K et al, 1999). Desde entonces diversos grupos de investigación han enfocado su atención en la búsqueda de variantes genéticas en el gen ADIPOQ relacionados con la patogenia del Sd. metabólico y la diabetes tipo 2.

La adiponectina es una proteína de 247 aminoácidos (30 kDa) segregada por los adipocitos (Berg AH et al, 2001; Yamauchi T et al, 2002; Spranger J et al, 2003; Fasshauer M et al, 2004; Goldstein BJ et al, 2004; Kadowaki T et al, 2005; Hermann TS et al, 2006; Scherer PE, 2006; Szmitko PE et al, 2007; Takano H et al, 2009; Wang Y et al, 2010; Mtiraouni N et al, 2012) y en menor medida por los cardiomiocitos (Fujioka D et al, 2006; Hermann TS et al, 2006; Goldstein BJ et al, 2009; Krenning G et al, 2009; Takano H et al, 2009; Unno K et al, 2010; Wang Y et al, 2010). Los receptores de esta adipokina se encuentran en la mayoría de órganos y tejidos, incluido el cardíaco. Se encuentra implicada en el metabolismo de la glucosa y los lípidos y en la homeostasis energética (Yamauchi T et al, 2001; Mtiraouni N et al, 2012). También presenta propiedades antiinflamatorias, antiaterogénicas y aumenta la sensibilidad de los tejidos a la insulina (Yamauchi T et al, 2001; Berg AH et al, 2001; Yamauchi T et al, 2002; Spranger J et al, 2003; Goldstein BJ et al, 2004; Kadowaki T et al, 2005; Scherer PE, 2006). Diversos estudios han mostrado que la adiponectina circula en sangre en tres formas multiméricas, una de alto peso molecular, otra de medio peso molecular y otra de bajo peso molecular (Pajvan UB et al, 2003; Waki H et al, 2003; Schraw T et al, 2008; Wang Y et al, 2008). De las tres isoformas, la de alto peso molecular es la más activa en los tejidos periféricos y sus niveles en sangre se han relacionado con el IMC, el perímetro de cintura, los niveles de colesterol HDL y triglicéridos, así como de glucosa y el grado de sensibilidad a la insulina (Hada Y et al, 2007; Menzaghi C et al, 2010).

La hipoadiponectinemia juega un papel importante en la patogenia del Sd. metabólico, como consecuencia de la obesidad y la resistencia a la insulina a la que se asocia (Hu E et al, 1996; Kumada M et al, 2003; Ryo M et al, 2004; Kadowaki T et al, 2006). Diferentes polimorfismos en el gen de la adiponectina se han estudiado en relación con la adiponectinemia. Inicialmente, en un estudio en franceses se observó una fuerte asociación entre el polimorfismo rs17300539G>A y los niveles de adiponectina, de modo que los portadores del alelo A mutado presentaban mayor adiponectinemia (Vasseur F et al, 2002). Posteriormente, los resultados se replicaron en diferentes poblaciones tanto caucásicas norteamericanas, como europeas o en poblaciones asiáticas (Menzaghi C et al, 2002; Stumvoll M et al, 2002; Populaire C et al, 2003; Vasseur F et al, 2005; Bouatia-Naji N et al, 2006; Heid IM et al, 2006; Petrone A et al, 2006; Schwatz PE et al, 2006; Woo JG et al, 2006; Menzaghi C et al, 2007; Hivert MF et al, 2008; Warodomwicht D et al, 2009; Wassel CL et al, 2010; Masson S et al, 2011; Oliveira CS et al, 2012). La hiperadiponectinemia asociada al alelo A podría deberse a un aumento en la actividad transcripcional del gen ADIPOQ (Bouatia-Naji N et al, 2006).

La hipoadiponectinemia se ha asociado con mayor riesgo de Sd. metabólico y rasgos asociados, tales como la diabetes tipo 2, la dislipemia y la obesidad (Weyer C et al, 2001; Kanaya AM et al, 2006; Koenig W et al, 2006; Frystyk J et al, 2007). Sin embargo, las diferencias e inconsistencias en los resultados obtenidos entre los diferentes grupos de investigación, podrían haberse debido a diferencias en los orígenes étnicos y tamaños de las muestras investigadas, así como a la interacción con otros polimorfismos y con factores ambientales, siendo el más importante la dieta (Warodomwicht D et al, 2009).

5.11.1 Frecuencia alélica del polimorfismo rs17300539G>A

Los trabajos realizados en población caucásica, tanto norteamericana como del sur o del norte de Europa muestran una frecuencia alélica para la variante A que oscila entre 0,07-0,10 (Santos JL et al, 2006; Hivert MF et al, 2008; Warodomwicht D et al, 2009; Masson S et al, 2011). La frecuencia alélica observada es mucho menor en raza negra, 0,02 para el alelo A (Alsaleh A et al, 2011).

En nuestra muestra de población la frecuencia alélica para el alelo A fue de 0,14, en consonancia con los resultados obtenidos para población caucásica.

5.11.2 Asociación entre el polimorfismo rs17300539G>A y el riesgo de diabetes tipo 2

La mayor parte de investigaciones centradas en el estudio de los polimorfismos ADIPOQ han centrado su atención en el riesgo de diabetes tipo 2 asociado.

La hipoadiponectinemia juega un importante papel causal en la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 (Hotta K et al, 2000; Weyer C et al, 2001; Spranger J et al, 2003; Tschritter O et al, 2003; Duncan BB et al, 2004; Kadowaki T et al, 2005; Scherer PE, 2006; Hung J et al, 2008). La adiponectina inhibe la secreción por parte de los adipocitos, de citocinas inductoras a la resistencia a la insulina (Dietze-Schroeder D et al, 2005), por eso la hipoadiponectinemia conduce a un aumento en la resistencia a la insulina, lo cual tiene como respuesta un aumento en la secreción de insulina. Los receptores de la adiponectina son inhibidos por la insulina, con lo cual se entra en un círculo vicioso que conduce al Sd. metabólico (Vasseur F et al, 2006).

En la mayoría de investigaciones el alelo mutado A en el polimorfismo rs17300539G>A se ha asociado con niveles mayores de adiponectina de alto peso molecular y por tanto menor resistencia a la insulina y menos riesgo de diabetes

(Hara K et al, 2006; Lara-Castro C et al, 2006; Lithander FE et al, 2008; Menzaghi C et al, 2010; Warodomwicht D et al, 2009; Henneman P et al, 2010). Aunque otros autores no han encontrado asociaciones entre el polimorfismo rs17300539G>A y la glucemia (Hivert MF et al, 2008; Han LY et al, 2011). Incluso se encuentra un estudio en 917 tunecinos con diabetes y 748 controles no diabéticos, en los que el alelo A era más frecuente entre los diabéticos (Miraoui N et al, 2012).

En nuestro trabajo, los portadores del alelo A tendían a presentar niveles menores de glucemia que los individuos GG, de acuerdo con la fisiología propuesta para la adiponectina en relación con el metabolismo glucídico. Sin embargo este resultado no alcanzó la significación estadística.

5.11.3 Asociación entre el polimorfismo 17300539G>A con parámetros antropométricos y de composición corporal

Varios estudios apoyan la modulación del IMC y el riesgo de obesidad en función de la adiponectinemia (Menzaghi C et al, 2002; Stumvoll M et al, 2002; Ukkola O et al, 2003; Yang WS et al, 2003), de modo que la adiponectinemia es inversamente proporcional al peso y al IMC, posiblemente como resultado de un mecanismo de retroalimentación negativa entre la adipokina y el tejido adiposo (Madsen EL et al, 2008; Goyenechea E et al, 2009; Alsaleh A et al, 2011; Masson S et al, 2011). Según esto, dado que el alelo mutado A del polimorfismo rs17300539G>A se relaciona con niveles mayores de adiponectina, debería asociarse con un riesgo menor de obesidad. En este sentido, existen trabajos realizados en población norteamericana de ascendencia tanto anglosajona como hispana, en los que se ha observado que los portadores del alelo A presentaban menor peso, IMC, perímetro de cintura, perímetro de cadera e ICC, que los individuos GG (Beth SS et al, 2005; Warodomwicht D et al, 2009). Sin embargo, Hivert MF et al (2008), en su trabajo realizado también en población norteamericana de ascendencia europea, no apreciaron ninguna relación entre el polimorfismo rs17300539G>A y el IMC, perímetro de cintura, grasa visceral o subcutánea. Incluso se ha observado en población italiana, francesa y tunecina, que los portadores del alelo A presentaban mayor IMC y riesgo de obesidad que los individuos GG (Morandi A et al, 2010; Boumaiza I et al, 2011).

En nuestra muestra de población no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs17300539G>A y los parámetros antropométricos y de composición corporal, aunque los portadores del alelo A tendían a presentar mayor peso, IMC, perímetro de cintura y cadera y masa grasa, que los homocigotos GG.

5.11.4 Asociación entre el polimorfismo rs17300539G>A con parámetros lipídicos

En menor medida que en la investigación del riesgo de diabetes tipo 2 y de obesidad asociada a la adiponectinemia, las variantes genéticas en el gen ADIPOQ también se han investigado en su relación con el riesgo de enfermedad cardiovascular (Bacci S et al, 2004; Lacquemant C et al, 2004; Qi L et al, 2005) y con los niveles lipídicos en el contexto del Sd. metabólico (Zietz B et al, 2001). El grupo de Goyenechea E et al (2009) describió en población española que los individuos homocigotos GG presentaban niveles mayores de trigliceridemia.

En nuestra investigación no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs17300539G>A y la lipemia basal, aunque los portadores del alelo A tendían a presentar niveles mayores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos que los individuos GG.

5.11.5 Influencia del polimorfismo rs17300539G>A en la respuesta a una dieta baja en grasa

Se encuentran trabajos en los que se ha observado una interacción significativa gen*dieta entre el polimorfismo rs17300539G>A en relación al peso corporal, así como con la recuperación del peso perdido tras una intervención dietética. El grupo de Warodomwicht D et al (2009), describió cómo los portadores del alelo A presentaban menor peso corporal que los individuos GG, únicamente si en su ingesta diaria el aporte energético en forma de AGM era $\geq 13\%$. La muestra de población en esta investigación era norteamericana, por lo que la fuente de AGM no era el aceite de oliva, lo que haría necesario comprobar este efecto en cuanto a un consumo de AGM en forma de aceite de oliva, tal y como apuntan los autores. Respecto al mantenimiento del peso perdido tras una dieta hipocalórica, Goyenechea E et al (2009) estudiaron en 180 españoles, con una media de IMC de 31,4kg/m² y una media de 35 años de edad, el efecto de una dieta hipocalórica aplicada durante 2 meses, así como la evolución del peso perdido a las 32 y a las 60 semanas tras la intervención. Concluyeron que el alelo A confería protección frente a la recuperación del peso perdido tras la intervención.

Por otro lado en el proyecto NUGENOB no se observó ninguna interacción gen*dieta que modulase el riesgo de obesidad en asociación al polimorfismo rs17300539G>A. Cabe resaltar que estos resultados se obtuvieron en una muestra de población de mujeres obesas europeas, y se analizó la dieta en cuanto a la ingesta total de grasa, sin atender a la proporción de cada tipo de ácidos grasos ingeridos, tal y como sí que hicieron en el trabajo de Warodomwicht D (Santos JL et al, 2006).

Otras líneas de investigación han demostrado que el tiempo de seguimiento de una intervención dietética puede influir sensiblemente en la existencia o no de modulación en los niveles de adiponectina en función de la proporción de grasa en la dieta. Se han descrito niveles mayores de adiponectina en respuesta a una dieta rica en grasa insaturada únicamente cuando el tiempo de intervención dietética era prolongado. En este sentido Mantzoros CS et al (2006), observaron en mujeres diabéticas, que los niveles de adiponectina eran mayores tras 10 años de seguimiento de una dieta tipo mediterránea. Cuando los periodos de intervención eran de 24 a 28 semanas de duración, no existía ninguna modulación en los niveles de adiponectina respecto a la proporción de AGM, AGP o AGS en la dieta (Pérez-Martínez P et al, 2008; Jebb SA et al, 2010; Alsaleh A et al, 2011). Esto podría sugerir que las concentraciones de adiponectina sólo responden a la proporción de grasa en la dieta cuando se trata de periodos largos de seguimiento.

En nuestra intervención dietética, aunque la proporción de AGM fue del 13%, condición descrita por Warodomwicheit D et al (2009) para que el alelo A suponga una protección frente al sobrepeso, nuestro periodo de seguimiento fue corto con respecto a los estudios en los que se observaron interacciones estadísticamente significativas. Esta condición podría explicar la ausencia de interacción gen*dieta observada en nuestra muestra en cuanto a la pérdida de peso corporal y al resto de parámetros, tanto antropométricos, como lipídicos. Respecto a la estabilidad a largo plazo del peso corporal perdido, descrito en los portadores del alelo A, según señala Goyenechea E et al (2009), en el diseño de nuestra investigación, tal y como se describe en el apartado de material y métodos, no se programó la valoración de este ítem, con lo cual desconocemos si tras nuestra intervención se produjo algún tipo de interacción gen*dieta en este sentido.

De entre las diferentes posibilidades dietoterapéuticas, tal y como se ha podido observar en múltiples investigaciones ya citadas previamente, la dieta vegetariana, adecuadamente equilibrada nutricionalmente, por su bajo contenido en AGS, presencia de fibra y riqueza en sustancias antioxidantes, ha sido asociada por diversos autores a beneficios en diferentes niveles de salud, incluidas las ECV y la prevención de la obesidad. De acuerdo con estas líneas de investigación, en nuestro estudio hemos aportado datos que se suman a los ya disponibles en cuanto a la influencia de este tipo de dieta en el perfil lipídico, en el peso y en la composición corporal. Los resultados obtenidos han sido positivos en un plazo muy corto de tiempo de intervención, de tan sólo dos semanas. Respecto a la variabilidad en la respuesta a nuestra intervención dietética en función de la influencia atribuida a diferentes genes candidatos, hemos podido constatar, que aún tras el breve intervalo de tiempo de nuestra intervención, varios polimorfismos han modulado la respuesta a la dieta a nivel del perfil lipídico y parámetros antropométricos, de acuerdo con resultados previamente observados por otros autores. Los polimorfismos estudiados en su influencia sobre la respuesta a la dieta, también mostraron su asociación con el estado antropométrico, de composición corporal y estatus lipídico basales, en consonancia con los resultados reportados con anterioridad en otras investigaciones. En este sentido, sería interesante poder investigar más adelante el efecto, tanto a nivel basal, como en la respuesta a la dieta, de otros genes candidatos implicados en el metabolismo lipídico o el peso corporal, tales como el gen de la ApoE, el gen ABCA1 o el gen de la LPL, así como otros polimorfismos implicados en los genes estudiados en el presente trabajo e interacciones presentes entre genes.

Puesto que los resultados obtenidos tras esta intervención dietética resultaron evidentes, en el futuro sería interesante valorar el efecto a nivel de la composición corporal, no tan sólo en cuanto a la proporción de masa grasa, sino también en lo referente a la modificación del compartimento muscular, puesto que se trata de un parámetro de especial interés en su influencia sobre el metabolismo energético. En cuanto a la posible influencia que determinados nutrientes puedan tener en la modulación de la actividad genética, dada la influencia que la proporción de AGP en su variedad ω -3 parece ejercer, sería provechoso realizar un diseño de investigación en el que se emplease el mismo modelo de dieta vegetariana higienista, con una mayor proporción de ácidos grasos ω -3 en forma de aceite de lino, puesto que, si bien los AGP ω -3 procedentes del pescado, parecen estar extensamente estudiados, no sucede así con sus fuentes vegetales. Otros niveles de interés en el estudio de la enfermedad cardiovascular asociada a la dislipemia son el estrés oxidativo y los marcadores de inflamación. Dada la riqueza en antioxidantes del tipo de dieta estudiada en este trabajo, se podría valorar su influencia en el nivel de oxidación de las partículas LDL, así como su influencia a nivel de marcadores de inflamación implicados en la progresión de la ECV, tales como la PCR, la VCAM, ICAM e IL-6.

Respecto al diseño de este trabajo, hemos podido comprobar a lo largo de nuestra investigación, que sería muy beneficioso en sucesivas ampliaciones de

nuestra investigación, estudiar el efecto de esta dieta vegetariana higienista en un plazo de tiempo mayor, de varios meses de duración, así como poder valorar la permanencia de la pérdida de peso o la mejoría del perfil lipídico tiempo después de finalizada la intervención dietética. Con el fin de minimizar el efecto de la variabilidad en la dieta de los participantes previa al estudio, se debería estudiar la influencia de la dieta tras un periodo de lavado de al menos una semana de duración, con una dieta estándar previa que situase a todos los participantes en un punto de inicio homogéneo. Además, con el fin de ampliar el poder estadístico a la hora de determinar las posibles asociaciones de los polimorfismos genéticos con parámetros antropométricos y bioquímicos, así como con su posible interacción con la dieta estudiada, sería necesario estudiar una muestra de población mayor, a pesar de la dificultad que radica en conseguir un gran volumen de voluntarios dispuestos a permanecer durante un plazo de dos semanas en un régimen de absoluto internamiento. En siguientes desarrollos de este estudio, otro de los objetivos a conseguir sería el de lograr una mayor proporción de hombres que en el trabajo actual, en el que su presencia ha sido minoritaria; de este modo se podría detectar con mayor exactitud la influencia del sexo en la respuesta a la dieta y su influencia con los diferentes polimorfismos investigados.

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación nos han permitido llegar a las siguientes conclusiones:

1. La dieta vegetariana higienista baja en grasas e hipocalórica seguida de manera estricta en régimen de internado, durante dos semanas, ha sido capaz de reducir de manera estadísticamente significativa la media de peso corporal (aproximadamente 2 kg), así como otros parámetros antropométricos entre los que destaca el perímetro de cintura, como indicador de obesidad abdominal.
2. Esta dieta vegetariana baja en grasas ha sido también capaz de modificar a corto plazo el perfil lipídico de los individuos sometidos a la intervención, sin afectar al nivel de glucemia. Así, se han conseguido reducciones muy significativas en el colesterol total y el colesterol LDL. Paralelamente ha tenido también lugar una ligera reducción de la concentración de colesterol HDL, como cabría esperar de una dieta muy baja en grasas, que de manera favorable, no se ha visto acompañada por un aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, sino que también los niveles de triglicéridos han descendido, debido a la reducción de peso concomitante que se ha producido en los individuos estudiados. Estos efectos globales se han observado tanto en hombres como en mujeres, si bien los parámetros más heterogéneos se han detectado en los cambios de colesterol total y triglicéridos.
3. En el análisis genético, los polimorfismos en los genes candidatos estudiados para el perfil lipídico (LIPC, CETP, TCF7L2, PPAR γ , PGC1 α , y ADIPOQ) han mostrado asociaciones de manera basal y final con algunas de las variables bioquímicas estudiadas, aportando más evidencia acerca de la contribución genética determinando estos rasgos. Así, destaca la asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones basales de triglicéridos con el polimorfismo -514C/T en el gen de la lipasa hepática. También estadísticamente significativa ha sido la asociación del polimorfismo TaqIB en el gen de la CETP con la concentración basal y final de colesterol HDL. También se encontraron asociaciones con el perfil lipídico para las variantes -2548G/A en el gen de la Leptina y rs17782313 en el gen MC4R, aunque inicialmente se consideraron genes candidatos de obesidad. Así, el polimorfismo -2548G/A en el gen de la Leptina se

asoció con los niveles basales y finales de colesterol total y colesterol LDL, de forma estadísticamente significativa. Asimismo, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la concentración de triglicéridos basales y el polimorfismo rs17782313 en el gen de la melanocortina.

4. Para los polimorfismos genéticos en los genes candidatos de obesidad (TCF7L2, LEP, RLEP, PPAR γ , PGC1 α , FTO, MC4R y ADIPOQ), se han encontrado menos asociaciones significativas que para los parámetros lipídicos, indicando un menor efecto y necesidad de mayor tamaño de muestra para observar efectos significativos. Únicamente el polimorfismo Pro12Ala en el gen del PPAR γ ha mostrado una asociación estadísticamente significativa de manera basal y final con el perímetro de cintura.

5. En el análisis nutrigenético de las interacciones gen*dieta, hemos encontrado modulaciones muy significativas con alguno de los polimorfismos estudiados. Ello nos lleva a concluir que la variabilidad genética es capaz de influir en la distinta respuesta individual a una misma dieta determinando los parámetros lipídicos y antropométricos. Así, hemos observado que la respuesta a la reducción de triglicéridos es modulada por el polimorfismo -514C/T de la lipasa hepática, siendo los portadores del alelo T los que experimentan una mayor reducción de trigliceridemia con la misma dieta. También el polimorfismo -2548G/A en el gen de la Leptina moduló los cambios de colesterol LDL en respuesta a la dieta. Respecto a los parámetros antropométricos, el polimorfismo rs7903146C>T en el gen del TCF7L2 interactuó significativamente en la respuesta a la dieta del peso, IMC, perímetro de cintura e ICC, de forma que los portadores del alelo T presentaron los mayores descensos. También el polimorfismo Pro12Ala (rs1801282) en el gen del PPAR γ moduló la respuesta a la dieta, siendo los homocigotos Pro12Pro los que presentaron un mayor descenso en el IMC y la masa grasa. Asimismo el polimorfismo rs17782313 en el gen de la melanocortina interactuó en la respuesta a la dieta, de modo que los portadores del alelo C fueron los que presentaron mayor disminución de peso, pero menor de ICC.

En este capítulo se han incluido todas las referencias empleadas en esta tesis según el orden alfabético:

- Aboglio AM. Veganismo; práctica de justicia e igualdad. Buenos Aires, De los cuatro vientos. 2009. Pág: 225.
- Agarwal AK, Garg A. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene in a patient with familial partial lipodystrophy. *Journal of Clinical Endocrinological Metabolism*. 2002;87:408-411.
- Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE): <http://www.aesan.msc.es/AESAN/web/evaluación:riesgos/subseccion/enide.shtml>; 2011
- Agerholm-Larsen B, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Steffensen R, Nordestgaard BG. Common cholesteryl ester transfer protein mutations, decreased HDL cholesterol, and possible decreased risk of ischemic heart disease: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2000;102:2197-2203.
- Agren JJ et al. Fish diet, fish oil and docosahexaenoic acid rich oil lower fasting and postprandial plasma lipid levels. *Eur J Clin Nutr*. 1996;50:765-711.
- AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation*. 2002;106:3143-3420.
- Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:413-437.
- Ahmed FE, et al. Risk assessment and management of chemical contaminants in fishery products consumed in EEUU. *J Appl Toxicol*. 1993;13:395-410.
- Al-Attar SA, Pollex RL, Ban MR, Young TK, Bjerregaard P, Anand SS, Yusuf S, Zinman B, Harris SB, Hanley AJ, Connelly PW, Huff MW, Hegele RA. Association between the FTO rs9939609 polymorphism and the metabolic syndrome in a non-Caucasian multi-ethnic sample. *Cardiovasc Diabetol*. 2008, Mar;13;7-5.
- Al-Daghri NM, Al-Attas O, Patel A, Belyaev ND, Bartlett WA, Jones AF, Kumar S, Bain SC. Association between the cholesteryl ester transfer protein TaqI-detectable B polymorphism and low high-density lipoprotein cholesterol concentration in Saudis. *Clin Sci (Lond)*. 2003 Oct;105(4):467-72.
- Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ. The associations of diet with serum insulin-like growth factor I and its main binding proteins in 292 women meat-eaters, vegetarians, and vegans. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2002;11:1441-1448.
- Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Hormones and diet: low insulin-like growth factor_I but normal bioavailable androgens in vegan men. *British Journal of Cancer*. 2000;83:95-97.
- Alsaleh A, O'Donnell SD, Frost GS, Griffin BA, Lovegrove JA, Jebb SA, Sanders TAB. Single nucleotide polymorphisms at the ADIPOQ gene locus interact with age and dietary intake of fat to determine serum adiponectin in subjects at risk of the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:262-9.
- Alsaleh A, O'Donnell SD, Frost GS, Griffin BA, Lovegrove JA, Jebb SA, Sanders TA; RISCK Study investigators. Interaction of PPARG Pro12Ala with dietary fat influences plasma lipids in subjects at cardiometabolic risk. *J Lipid Res*. 2011, Dec;52(12):2298-303.
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl M, Nemesh J, Lane CR, Schaffner SF, Bolk S, Brewer C, Tuomi T, Hudson TJ, Daly M, Groop L, Lander ES. The common PPARGgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2000;26(1):76-80.
- Álvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2081-2086.

- Ambye L, Rasmussen S, Fenger M, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S, Urhammer SA. Studies of the Gly482Ser polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha (PGC-1alpha) gene in Danish subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005 Feb;67(2):175-9.
- Anderson AL, Harris TB, Houston DK, Tylavsky FA, Lee JS, Sellmeyer DE, Sahyoun NR. Relationships of dietary patterns with body composition in older adults differ by gender and PPAR- γ Pro12Ala genotype. *Eur J Nutr.* 2010, Oct;49(7):385-94.
- Anderson AS. How to implement dietary changes to prevent the development of metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000;83(Suppl 1):S165-168.
- Anderson JW, Gustafson NJ, Bryant CA, Tientyen-Clark J. Dietary fiber and diabetes: a comprehensive review and practical application. *J Am Diet Assoc.* 1987;87:1189-97.
- Andersson U, et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem.* 2004;279(12):12005-8.
- André J. L'Alimentation végétarienne chez l'homme sain. en: L'Equilibre nutritionnel du végétarien (2^ode.) Ed. Nauwelaerts-Maloine. Paris, 1990. Págs:43-91.
- Andreasen C, Stender-Petersen K, Mogensen M, Torekov S, Wagner L, Andersen G, Nielsen A, Albrechtsen A, Borch-Johnsen K, Rasmussen S, Clausen J, Sandbaek A, Lauritzen T, Hansen L, Jørgensen T, Pedersen O, Hansen T. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes.* 2008, Jan; 57:95-101.
- Andreasen CH, Mogensen MS, Borch-Johnsen K, Sandbaek A, Lauritzen T, Sørensen TI, Hansen L, Almind K, Jørgensen T, Pedersen O, Hansen T. Non-replication of genome-wide based associations between common variants in INSG2 and PFKP and obesity in studies of 18,014 Danes. *PLoS One.* 2008, Aug;6;3(8):e2872.
- Andrulionytė L, Zacharova J, Chiasson JL, Laakso M; STOP-NIDDM Study Group. Common polymorphisms of the PPAR-gamma2 (Pro12Ala) and PGC-1alpha (Gly482Ser) genes are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOP-NIDDM trial. *Diabetologia.* 2004;47(12):2176-2184.
- Appleby P, Roddam A, Allen N, Key T. Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. *Eur J Clin Nutr.* 2007, Dec;61(12):1400-6.
- Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Hypertension and blood pressure among meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans in EPIC-Oxford. *Public Health Nutrition.* 2002;5:645-654.
- Appleby PN, Thorogood M, Mann JI, Key TJ. Low body mass index in non-meat eaters: the possible roles of animal fat, dietary fibre and alcohol. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:454-60.
- Appleby PN, Thorogood M, Mann JI, Key TJ. The Oxford Vegetarian Study: an overview. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3):525S-531S.
- Araki Y, Okamura S, Hussain SP, Nagashima M, He P, Shiseki M, et al. Regulation of ciclooxigenase-2 expression by the wnt and ras pathways. *Cancer Res.* 2003;63:728-34.
- Aranceta J, Perez-Rodrigo C, Serra-Majem L, Ribas L, Quiles-Izquierdo J, Vioque J, Foz M; Spanish Collaborative Group for the Study of Obesity. Influence of sociodemographic factors in the prevalence of obesity in Spain. The SEEDO'97 Study. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55(6):430-435.
- Aranceta J, Serra-Majem L, Ribas L, Pérez C. Factores determinantes de la obesidad en la población infantil y juvenil española. Estudio enKid. Barcelona: Masson; 2001:109-128.
- Archer WR, Lamarche B, St-Pierre AC, Mauger JF, Deriaz O, Landry N, et al. High carbohydrate and high monounsaturated fatty acid diets similarly affect LDL electrophoretic characteristics in men who are losing weight. *J Nutr.* 2003;133:3124-9.
- Arija V, Fernández J. Métodos de valoración del consumo alimentario. En: *Nutrición y dietética clínica* (1^a de). Ed. Masson. Barcelona, 2000. Págs:55-67.
- Arita Y, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257(1):79-83.
- Arlequin home page. A software for population genetics data analysis. 2004. En: <http://amthro.unige.ch/arlequin>.
- Armstrong BK, Davis RE, Nicol DJ, van Merwik AJ, Larnwood CJ. Hematological, vitamin B12 and folate studies on Seventh-Day Adventist vegetarians. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1974;27:712-718.
- Aude YW, Agatston AS, Lopez-Jimenez F, Lieberman EH, Marie A, Hansen M, et al. The National Cholesterol Education Program diet vs. a diet lower in carbohydrates and higher in protein and monounsaturated fat: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2004;164:2141-6.

- Baar K, Wende AR, Jones TE. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB J*. 2002;16: 1879–1886.
- Bacci S et al. The +276G/T single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene is associated with coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004;27(8):2015-20.
- Badii R, Bener A, Zirie M. Lack of association between the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene and type 2 diabetes mellitus in the Qatari consanguineous population. *Acta Diabetologica*. 2008. 45(1):15–21.
- Barak Y, Nelson MC, Ong ES. PPAR is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Molecular Cell*. 1999; 4(4): 585–595.
- Baratta R, Di Paola R, Spampinato D. Evidence for genetic epistasis in human insulin resistance: the combined PPAR Research effect of PC-1 (K121Q) and PPAR.2 (P12A) polymorphisms. *Journal of Molecular Medicine*. 2003. 81(11):718–723.
- Barbieri M, Rizzo MR, Papa M. Role of interaction between variants in the PPARG and interleukin-6 genes on obesity related metabolic risk factors. *Experimental Gerontology*. 2005. 40(7):599–604.
- Barnard RJ, Inkeles SB. Effects of an intensive diet and exercise program in lipids in postmenopausal women. *Womens Health Issues*. 1999;9:155-161.
- Barnard RJ. Effects of life-style modification on serum lipids. *Arch Intern Med*. 1991;151:1389-94.
- Barroso I, Gurnell M, Crowley VEF, Agostini M, Scwabe JW, Soos MA, Maslen GLI, Williams TDM, Lewis H, Scafer AJ, et al. Dominant negative mutations in human PPAR- γ are associated with severe insulin resistance diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999;402:880-883.
- Baylin A, Ruiz-Narvaez E, Jensen MK, Rimm E, Campos H. Association between hepatic lipase -514 C/T promoter polymorphism and myocardial infarction is modified by history of hypercholesterolemia and waist circumference. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010, Sep;20(7):498-504.
- Beamer BA, Yen CJ, Andersen RE, Muller D, Elahi D, Cheskin LJ, Andres R, Roth J, Shuldiner AR. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes* 1998;47(11):1806-1808.
- Beckers S, Zegers D, de Freitas F, Mertens IL, Van Gaal LF, Van Hul W. Association study of MC4R with complex obesity and replication of the rs17782313 association signal. *Mol Genet Metab*. 2011, May;103(1):71-5.
- Beilin LJ, Rouse IL, Armstrong BK, Margetts BM, Vandongen R. Vegetarian diet and blood pressure levels: incidental or causal association? *American Journal of Clinical Nutrition*. 1988;48:806-810.
- Ben Ali S, Kallel A, Ftouhi B, Sediri Y, Feki M, Slimane H, Jemaa R, Kaabachi N. Association of G-2548A LEP polymorphism with plasma leptin levels in Tunisian obese patients. *Clin Biochem*. 2009, May;42(7-8):584-8.
- Ben Ali S, Kallel A, Sediri Y, Ftouhi B, Feki M, Slimane H, Jemaa R, Kaabachi N. LEPR p.Q223R Polymorphism influences plasma leptin levels and body mass index in Tunisian obese patients. *Arch Med Res*. 2009, Apr;40(3):186-90.
- Bender N, Allemann N, Marek D, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V, Egger M, Bochud M. Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study. *PLoS One*. 2011;6(10):e26157.
- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7:947-53.
- Berkow SE, Barnard ND. Blood pressure regulation and vegetarian diets. *Nutr Rev*. 2005, Jan;63(1):1-8.
- Berkow SE, Barnard ND. Vegetarian diets and weight status. *Nutr Rev*. 2006, Apr;64(4):175-88.
- Beth SS, Stefanie W, Carl DL, et al. Genetic analysis of adiponectin and obesity in Hispanic families: the IRAS Family Study. *Human Genetics*. 2005;117:107-18.
- Betteridge J. Lipids and vascular disease. *Current Issues*. Martin Dunitz Ed. London, 2000. Págs:1-39.
- Bhatt SP, Misra A, Sharma M, Luthra K, Guleria R, Pandey RM, Vikram NK. Ala/Ala Genotype of Pro12Ala Polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ 2 Gene Is Associated with Obesity and Insulin Resistance in Asian Indians. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Jun 13. (En prensa).
- Bickley LS, Szilagyi PG. *Guía de exploración física e historia clínica*. Wolters Kluwer Health España, S.A., Lippincott Williams & Wilkins. 2010.
- Bizkarra K. *El arte de saber alimentarse*. Ed. Serendipity. Bilbao, 2011. Pág 409, 410; 432-433.
- Blades B, Vega GL, Grundy SM. Activities of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in postheparin plasma of patients with low concentrations of HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb* 1993;13(8):1227-1235.

- Blüher M, Klemm T, Gerike T, Krankenberg H, Schuler G, Paschke R. Lack of association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-2 gene variants and the occurrence of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(4):545-551.
- Blundell JE, Goodson S, Halford JC. Regulation of appetite: role of leptin in signalling systems for drive and satiety. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25 (Suppl 1):S29-34.
- Bo S, Gambino R, Ciccone G, Rosato R, Milanesio N, Villosio P, et al. Effects of TCF7L2 polymorphisms on glucose values after a lifestyle intervention. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:1502-8.
- Boekholdt SM, Sacks FM, Jukema JW, Shepherd J, Freeman DJ, McMahon AD, Cambien F, Nicaud V, de Grooth GJ, Talmud PJ, Humphries SE, Miller GJ, Eiriksdottir G, Gudnason V, Kauma H, Kakko S, Savolainen MJ, Arca M, Montali A, Liu S, Lanz HJ, Zwinderman AH, Kuivenhoven JA, Kastelein JJ. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. *Circulation.* 2005;111(3):278-287.
- Boix R, Aragonés N, Medrano MJ. Tendencias en la mortalidad por Cardiopatía Isquémica en 50 provincias españolas. *Rev Esp Cardiol.* 2003.
- Bonanome A, Pagnan A, Biffanti S, Opportuno A, Sorgato F, Dorella M, et al. Effect of dietary monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the susceptibility of plasma low density lipoproteins to oxidative modification. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:523-529.
- Bonet ML, Ribot J, Felipe F, Palou A. Vitamin A and the regulation of fat reserves. *Cell Mol Life Sci.* 2003;60(7):1311-1321.
- Bouassida KZ, Chouchane L, Jellouli K. The peroxisome proliferator activated receptor γ 2(PPAR γ 2) Pro12Ala variant: lack of association with type 2 diabetes in obese and non obese Tunisian patients. *Diabetes and Metabolism.* 2005. 31(2):119-123.
- Bouatia-Naji N, Meyre D, Lobbens S, et al. ACDC/Adiponectin polymorphisms are associated with severe childhood and adult obesity. *Diabetes.* 2006;55:545-50.
- Bouatia-Naji N, Meyre D, Lobbens S, et al. ADCC/Adiponectin of the APM1 Gene and Its Influence on Adiponectin Plasma Levels and Parameters of the Metabolic Syndrome in 1,727 Healthy Caucasians. *Diabetes.* 2006;55:375-84.
- Bouhaha R, Meyre D, Kamoun HA, Ennaffaa H, Vaillant E, Sassi R, Baroudi T, Vatin V, Froguel P, Elgaaied A, Vaxillaire M. Effect of ENPP1/PC-1-K121Q and PPARgamma-Pro12Ala polymorphisms on the genetic susceptibility to T2D in the Tunisian population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008, Sep;81(3):278-83.
- Boumaiza I, Omezzine A, Rejeb J, Rebhi L, Rejeb NB, Nabli N, Abdelaziz AB, Bouslama A. Association between eight adiponectin polymorphisms, obesity, and metabolic syndrome parameters in Tunisian volunteers. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011, Dec;9(6):419-26.
- Braissant O, Foufelle F, Scotto C, Dauc M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- α , - β , and - γ in the adult rat. *Endocrinology.* 1996;137(1): 354-366.
- Brand-Herrmann SM, Kuznetsova T, Wiechert A. Alcohol intake modulates the genetic association between HDL cholesterol and the PPAR.2 Pro12Ala polymorphism. *Journal of Lipid Research.* 2005; 46(5): 913-919.
- Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentos KU, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003;348(12):1096-1103.
- Brathwaite N, Fraser HS, Modeste N, Broome H, King R. Obesity, diabetes, hypertension, and vegetarian status among Seventh-Day Adventists in Barbados: preliminary results. *Ethn Dis.* 2003, Winter;13(1):34-9.
- Bratman S, Knight D. *Health food junkies.* Broadway Books, New York, 2000.
- Breckenridge W, Little J, Alaupovic P, Wang C, Kuksis A. Lipoprotein abnormalities associated with a familial deficiency of hepatic lipase. *Atherosclerosis.* 1982;45:161-179.
- Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1617-23.
- Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. A low-fat diet decreases high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels by decreasing HDL apolipoprotein transport rates. *J Clin Invest.* 1990;85:144-151.
- Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, Bocker D, Hauer RN, Wever EF, Dullemeijer C, Ronden JE, Katan MB, Lubinski A, Buschler H, Schouten EF. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA.* 2006;295:2613-2619.
- Burr ML, Sweetnam PM. Vegetarianism, dietary fiber, and mortality. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:873-877.

- Buzzetti R, Petrone A, Caiazzo AM. PPAR- γ Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity in childhood obesity. *Pediatric Research*. 2005;57(1):138-140.
- Buzzetti R, Petrone A, Ribaldo MC. The common PPAR- γ Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity. *European Journal of Human Genetics*. 2004;12(12):1050-1054.
- Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res*. 2003;11(11):1278-1289.
- Cade JE, Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC. Common dietary patterns and risk of breast cancer: analysis from the United Kingdom Women's Cohort Study. *Nutr Cancer*. 2010;62(3):300-6.
- Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, Meo A, Pandozi C, Staibano M, Santini M. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1723-1728.
- Camacho IE, Sermeels L, Spittaels K, Merchiers P, Dominguez P, De Strooper B. Peroxisome proliferator activated receptor γ induces a clearance mechanism for the amyloid- β peptide. *The Journal of Neuroscience*. 2004;24(48):10908-10917.
- Carrasco P, Rico J, Ortega C, González JI, Ruiz de la Fuente S, Asensio EM, Estruch R, Corella D. Consistente asociación del polimorfismo rs7903146 en el gen TCF7L2 con mayor riesgo de diabetes en población mediterránea española. *Clin Invest Arterioscl*. 2011;23(3):125-132.
- Carrillo M, Barbany M. Últimos avances en el tratamiento farmacológico de la obesidad. *Nutr Obes* 1999;2:179-198.
- Carson JA. Nutrition therapy for dyslipidemia. *Curr Diab Rep*. 2003;3(5):297-403.
- Castillo-Martínez L, López-Alvarenga JC, Villa AR, Gonzalez-Barranco J. Menstrual cycle length disorders in 18- to 40-y-old obese women. *Nutrition*. 2003;19(4):317-320.
- 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, Feb;16(2):476-82.
- Cauchi S, Meyre D, Choquet H, Dina C, Born C, Marre M, Balkau B, Froguel P. 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;55:3189-02.
- Cauchi S, Meyre D, Dina C, Choquet H, Samson C, Gallina S, Balkau B, Charpentier G, Pattou F. Transcription factor TCF7L2 genetic study in the French population: expression in human (beta)-cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006; 55:2903-8.
- Cauchi S, Stutzmann F, Cavalcanti-Proença C, Durand E, Pouta A, Hartikainen AL, Marre M, Vol S, Tammelin T, Laitinen J, Gonzalez-Izquierdo A, Blakemore AI, Elliott P, Meyre D, Balkau B, Jarvelin MR, Froguel P. Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. *J Mol Med (Berl)*. 2009, May;87(5):537-46.
- Cauchi S, Stutzmann F, Cavalcanti-Proença C, Durand E. Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. *J Mol Med*. 2009;87:537-546.
- Cauchi S, Younes EA, 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 (Berl)*. 2007, Jul;85(7):777-82.
- Cawthorn WP, Heyd F, Hegyi K, Sethi JK. Tumour necrosis factor- α inhibits adipogenesis via beta-catenin/TCF4 (TCF7L2)-dependent pathway. *Cell Death Differ*. 2007;14:1361-73.
- Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CN. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med*. 2008. 359:2558-2566.
- Chagnon YC, Chung WK, Pérusse L, Chagnon M, Leibel RL, Bouchard C. Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene and human body composition in the Québec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(3):278-286.
- Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, Weisnagel SJ, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes Res*. 2003;11(3):313-367.
- Chagnon YC, Wilmore JH, Borecki IB, Gagnon J, Pérusse L, Chagnon M, Collier GR, Leon AS, Skinner JS, Rao DC, Bouchard C. Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):29-34.
- Chandak GR, Janipalli C, Bhaskar S, Kulkarni S, Mohankrishna P, Hattersley A, Frayling T, Yajnik C. Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population. *Diabetologia*. 2007;50:63-7.
- Chang YC, Liu PH, Lee WJ, Chang TJ, Jiang YD, Li HY, Kuo SS, Lee KC, Chuang LM. Common variation in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population. *Diabetes*. 2008, Aug;57(8):2245-52.

- Chang-Claude J, Frentzel-Beyne R, Eilber U. Mortality pattern of german vegetarians after 11 years of follow-up. *Epidemiology*. 1992; 3:395-401.
- Chang-Quan H, Hui W, Qing-Xiu L, Gang C. Association of serum lipid/lipoprotein with Pro12Ala polymorphism in PPAR- γ 2 among Chinese nonagenarians/centenarians. *Arch Med Res*. 2011, Oct;42(7):613-9.
- Chavarría-Arciniega S. Definición y criterios de obesidad. *Nutrición Clínica*. 2002;5(4):236-240.
- Chen TJ, Ji CY, Zheng XY, Hu YH. Association of B3 adrenergic receptor and peroxisome proliferator activated receptor gamma 2 polymorphisms with insulin sensitivity: a twin study. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2007; 20(2):99-105.
- Cheung CY, Tso AW, Cheung BM, Xu A, Ong KL, Fong CH, Wat NM, Janus ED, Sham PC, Lam KS. Obesity susceptibility genetic variants identified from recent genome-wide association studies: implications in a chinese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, Mar;95(3):1395-403.
- Chistiakov DA, Potapov VA, Khodirev DS, Shamkhalova MS, Shestakova MV, Nosikov VV. The PPARgamma Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects. *Diab Vasc Dis Res*. 2010, Jan;7(1):56-62.
- Chiu KC, Chu A, Chuang LM, Saad MF. Association of leptin receptor polymorphism with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(5):725-729.
- Choi YS, Hong JM, Lim S, Ko KS, Pak YK. Impaired coactivator activity of the Gly482 variant of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha (PGC-1alpha) on mitochondrial transcription factor A (Tfam) promoter. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006, Jun 9;344(3):708-12.
- Christian J. *Los Alimentos vivos*. Ed. Puertas Abiertas, Barcelona 1993. Pág: 145, 148, 149.
- Chung-Jen Y, Beamer BA, Negri C. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma(hPPARGamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR.2 missense mutation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1997; 241(2):270-274.
- CIWF, 1999 "Ganadería industrial y medio ambiente" en: http://www.ivu.org/ave/ff_and_envir_spanish.pdf
- Clarkson T. Environmental contaminants in the food chain. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:S682-S686.
- Clasificación Nacional de Ocupaciones, CNO 2011, en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t40/cno11&file=inebase>
- Clement K, Boutin P, Froguel P. Genetics of obesity. *Am J Pharmacogenomics*. 2002;2(3):177-187.
- Clement K, Hercberg S, Passinge B, Galan P, Varroud-Vial M, Shuldiner AR, Beamer BA, Charpentier G, Guy-Grand B, Froguel P, Vaisse C. The Pro115Gln and Pro12Ala PPAR gamma gene mutations in obesity and type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(3):391-393.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998;392(6674):398-401.
- Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell*. 2006;127:469-480.
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Arky RA, Speizer FE. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol*. 1990;132(3):501-513.
- Cole SA, Mitchell BD, Hsueh WC. The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPAR- γ 2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 2000;24(4):522-524.
- Comuzzie AG, Williams JT, Martin LJ, Blangero J. Searching for genes underlying normal variation in human adiposity. *J Mol Med*. 2001;79(1):57-70 .
- Concepción L, Martí-Bonmatí L, Aliaga R, Delgado F, Morillas C, Hernández A. Estudio de la grasa abdominal mediante resonancia magnética: comparación con parámetros antropométricos y de riesgo cardiovascular. *Med Clin*. Barcelona, 2001;285:2486-2497.
- Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (2000). *Objetivos nutricionales para la población española*. En: *Guías Alimentarias para la población española: Recomendaciones para una dieta saludable*. Madrid: IMC&C, SA, 2001.
- Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF. The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. *Diabetes*. 1996;45(7):992-994.
- Constantin A, Costache G, Sima AV, Glavce CS, Vladica M, Popov DL. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010, Jan 1;391(1):282-6.
- Cooke JN, Ng MC, Palmer ND, An SS, Hester JM, Freedman BI, Langefeld CD, Bowden DW. Genetic risk assessment of type 2 diabetes-associated polymorphisms in African Americans. *Diabetes Care*. 2012, Feb;35(2):287-92.

- Cooper RS, Goldberg RB, Trevisan M, Tsong Y, Liu K, Stamler J, Rubenstein A, Scanu AM. The selective lipid-lowering effect of vegetarianism on low density lipoproteins in a cross-over experiment. *Atherosclerosis*. 1982, Sep;44(3):293-305.
- Cooper Z, Fairburn C, Hawker D. *Cognitive behavioral treatment of obesity*. New York: The Guilford Press, 2003.
- Corella D, Arnett DK, Tucker KL, Kabagambe EK, Tsai M, Parnell LD, Lai CQ, Lee YC, Warodomwicht D, Hopkins PN, Ordovas JM. A high intake of saturated fatty acids strengthens the association between the fat mass and obesity-associated gene and BMI. *J Nutr*. 2011, Dec;141(12):2219-25.
- Corella D, Carrasco P, Sorli JV, Coltell O, Ortega-Azorin C, Guillén M, González JI, Sáiz C, Estruch R, Ordovas JM. Education modulates the association of the FTO rs9939609 polymorphism with body mass index and obesity risk in the Mediterranean population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Aug;22(8):651-8.
- Corella D, Guillen M, Saiz C, Portolés O, Sabater A, Folch J, Ordovas JM. Associations of LPL and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the APOE locus. *J Lipid Res*. 2002;43(3):416-427.
- Corella D, Ordovás JM. Single Nucleotide Polymorphisms that influence lipid metabolism: Interaction with dietary factors. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:341-390.
- Corella D, Sáiz C, Guillen M, Portolés O, Mulet F, González JI, Ordovás JM. Association of TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene with plasma lipid levels in a healthy Spanish population. *Atherosclerosis*, 2000; 152(2):367-76.
- Cornes BK, Lind PA, Medland SE, Montgomery GW, Nyholt DR, Martin NG. Replication of the association of common rs9939609 variant of FTO with increased BMI in an Australian adult twin population but no evidence for gene by environment (G x E) interaction. *Int J Obes (Lond)*. 2009, Jan;33(1):75-9.
- Couture P, Otvos JD, Cupples LA, Lahoz C, Wilson PW, Schaefer EJ, Ordovas JM. Association of the C-514T polymorphism in the hepatic lipase gene with variations in lipoprotein subclass profiles: The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(3):815-822.
- Craig WJ, Mangels AR; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*. 2009, Jul;109(7):1266-82.
- Craig WJ. Health effects of vegan diets. *Am J Clin Nutr*. 2009, May;89(5):1627S-1633S.
- Craig WJ. Iron status of vegetarian. *A J Clin Nutr* 1994;59(supl):1235S-1237S.
- Craig WJ. Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. *Nutr Clin Pract*. 2010, Dec;25(6):613-20.
- Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations, an analysis of published data. *Br Med J*. 1989;298:784-788.
- Crujeiras AB, Parra MD, Rodríguez MC, Martínez de Morentín BE, Martínez JA. A role for fruit content in energy-restricted diets in improving antioxidant status in obese women during weight loss. *Nutrition*. 2006;22:593-9.
- Cuchel M, Wolfe ML, deLemos AS, Rader DJ. The frequency of the cholesteryl ester transfer protein-TaqI B2 allele is lower in African Americans than in Caucasians. *Atherosclerosis*. 2002, Jul;163(1):169-74.
- Cuevas Badenes J, Sanchis Fortea M. *Tratado de alcoholología*. NILO Industria Gráfica SA, 2000.
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50(8):1714-1719.
- D'Abramo C, Massone S, Zingg JM. Role of peroxisome proliferator-activated receptor γ in amyloid precursor protein processing and amyloid β -mediated cell death. *Biochemical Journal*. 2005. 391(3):693-698.
- Damcott CM, Moffett SP, Feingold E. Genetic variation in fatty acid-binding protein-4 and peroxisome proliferator-activated receptor γ interactively influence insulin sensitivity and body composition in males. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2004; 53(3):303-309.
- Damcott CM, Pollin TI, Reinhart LJ et al. Polymorphisms in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in the Amish: replication and evidence for a role in both insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes*. 2006;55:2654-2659.
- Danawati CW, Nagata M, Moriyama H. A possible association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor γ gene with obesity in native Javanese in Indonesia. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2005.;21(5): 465-469.
- Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293(1):43-53.
- Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:320-8.
- Davey GK, Spencer EA, Appleby PN, Allen NE, Knox KH, Key TJ. EPIC-Oxford: lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33.883 meat-eaters and 31.546 non meat-eaters in the UK. *Public Health Nutr*. 2003 May;6(3):259-69.

- Davis BC, Kris-Etherton PM. Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians: current knowledge and practical implications. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;78, Suppl:640S-646S.
- De Deckere EAM et al. Health aspects of fish and n-3 polyunsaturated fatty acids from plant and marine origin. *Eur J Clin Nutrition*, 1998; 52:749-753.
- De Rooij SR, Painter RC, Phillips DIW. The effects of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene on glucose/insulin metabolism interact with prenatal exposure to famine. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1052-1057.
- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J. A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*. 1998;20(3):284-287.
- Deeb SS, Peng R. The C-514T polymorphism in the human hepatic lipase gene promoter diminishes its activity. *J Lipid Res*. 2000;41(1):155-158.
- Devlin, TM. *Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas*. Ed. Reverté. Barcelona, 2004.
- Diamond Jr FB, et al. Correlates of adiponectin and the leptin/adiponectin ratio in obese and non-obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(8):1069-75.
- Díaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337:408-416.
- Didenko VV. DNA probes using fluorescence resonance energy transfer (FRET): designs and applications. *Biotechniques*. 2001;31:1106-21.
- Dietze-Schroeder D, et al. Autocrine action of adiponectin on human fat cells prevents the release of insulin resistance-inducing factors. *Diabetes*. 2005;54(7):2003-11.
- Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*. 2007;39:724-6.
- Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garramone M, Crisci R. Diet and cancer. *Acta Biomed*. 2006, Aug;77(2):118-23.
- Do R, Bailey SD, Desbiens K, et al. Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec Family Study. *Diabetes*. 2008.;57:1147-50.
- Doney A, Fischer B, Frew D. Haplotype analysis of the PPAR Pro12Ala and C1431T variants reveals opposing associations with body weight. *BMC Genetics*. 2000; 3(21):1-8.
- Doney AS, Dannfald J, Kimber CH, Donnelly LA, Pearson E, Morris AD, Palmer CN. 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, Jun;2(3):255-9.
- Doney ASF, Fischer B, Cecil JE. Association of the Pro12Ala and C1431T variants of PPAR γ and their haplotypes with susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(3):555-558.
- Dong CP, He L, Li JN, Ye F, He M, Wang Y. Association of the Pro12Ala and C1431T polymorphism of the PPAR γ 2 gene and their haplotypes with obesity and type 2 diabetes. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2008, Aug;25(4):447-51.
- Dorland, *Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina*, Ed. Elsevier, Madrid, 2005, pág. 58, 543, 1370.
- Dos Santos Silva I, Mangtani P, McCormack V, Bhakta D, Sevak L, McMichael AJ. Lifelong vegetarianism and risk of breast cancer: a population-based case-control study among South Asian migrant women living in England. *International Journal of Cancer*. 2002;99:238-244.
- Dries J. *El nuevo libro de los alimentos compatibles*. Ed. Edaf. Madrid, 1996. Pág: 17-21.
- Du J, Fang DZ, Lin J, Xiao LY, Zhou XD, Shigdar S, Duan W. Taq1B polymorphism in the CETP gene modulates the impact of HC/LF diet on the HDL profile in healthy Chinese young adults. *J Nutr Biochem*. 2010, Nov;21(11):1114-9.
- Duarte SF, Francischetti EA, Genelhu VA, Cabello PH, Pimentel MM. LEPR p.Q223R, beta3-AR p.W64R and LEP c.-2548G>A gene variants in obese Brazilian subjects. *Genet Mol Res*. 2007, Oct 5;6(4):1035-43.
- Dubern B, Clément K, Pelloux V, Froguel P, Girardet JP, Guy-Grand B, Tounian P. Mutational analysis of melanocortin-4 receptor, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone genes in severely obese children. *J Pediatr* 2001;139(2):204-209.
- Due A, Larsen TM, Hermansen K, Stender S, Holst JJ, Toubro S, Martinussen T, Astrup A. Comparison of the effects on insulin resistance and glucose tolerance of 6-mo high monounsaturated-fat, low-fat, and control diets. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):855-62.
- Dugi KA, Brandauer K, Schmidt N, Nau B, Schneider JG, Mentz S, Keiper T, Schaefer JR, Kather H, Bahner ML, Fiehn W, Kreuzer J. Low hepatic lipase activity is a novel risk factor for coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(25):3057-3062.

- Dullaart RP, Sluiter WJ. Common variation in the CETP gene and the implications for cardiovascular disease and its treatment: an updated analysis. *Pharmacogenomics*. 2008; Jun;9(6):747-63.
- Dunber JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997;46:2040-2043.
- Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes*. 2004;53:2473-8.
- Dupin H. La alimentación humana. Ed. Bellaterra. Barcelona, 1997. Pág. 39-56, 1270, 1283, 1306-1307.
- Duren WL, Chines PS, Stringham HM, et al. Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample. *Diabetes*. 2006;55:2649-53.
- Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003; 362:717-31.
- Dwyer JT. Health aspects of vegetarian diets. *Am J Clin Nutr*. 1988;48:712-38.
- Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *British Journal of Cancer*. 1999;80:930-934.
- Echwald SM, Rasmussen SB, Sorensen TI, Andersen T, Tybjaerg-Hansen A, Clausen JO, Hansen L, Hansen T, Pedersen O. Identification of two novel missense mutations in the human OB gene. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(4):321-326.
- Ek J, Andersen G, Urhammer SA, Gaede PH, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Hansen T, Pedersen O. Mutation analysis of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 (PGC-1) and relationships of identified amino acid polymorphisms to Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2001;44(12):2220-2226.
- Ek J, Urhammer SA, Sorensen TI, Andersen T, Auwerx J, Pedersen O. Homozygosity of the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2): divergent modulating effects on body mass index in obese and lean Caucasian men. *Diabetologia* 1999;42(7):892-895.
- Elbein SC, Chu W, Das S, Yao-Borengasser A, Hasstedt S, Wang H, Rasouli N, Kern P. Transcription factor 7-like 2 polymorphisms and type 2 diabetes, glucose homeostasis traits and gene expression in US participants of European and African descent. *Diabetologia*. 2007;50:1621-30.
- Elkan AC, Sjöberg B, Kolsrud B, Ringertz B, Hafström I, Frostegard J. Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study. *Arthritis Research & Therapy*. 2008;10(R34):1-8.
- Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2006, en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p419&file=inebase&L=01>
- Encuesta Nacional de Salud de España (ENS) 2003 y 2009, en: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/ense.htm> 2011
- Ensembl genome browse, en: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index.
- Ereقات S, Nasereddin A, Azmi K, Abdeen Z, Amin R. Impact of the Pro12Ala Polymorphism of the PPAR-Gamma 2 Gene on Metabolic and Clinical Characteristics in the Palestinian Type 2 Diabetic Patients. *PPAR Res*. 2009;874126.
- Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(12):1347-1352.
- Escuriol V, Cofán M, Serra M, Bulló M, Basora J, Salas-Salvadó J, Corella D, Zazpe I, Martínez-González MA, Ruiz-Gutiérrez V, Estruch R, Ros E. Serum sterol responses to increasing plant sterol intake from natural foods in the Mediterranean diet. *Eur J Nutr*. 2009, Sep;48(6):373-82.
- Espósito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289(14):1799-1804
- Esterbauer H, Dieber-Rotheneder M, Striegl G, Waeg G. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr*. 1991; 110:797-801.
- Esterbauer H, Oberkofler H, Krempler F, Patsch W. Human peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 (PPARGC1) gene: DNA sequence, genomic organization, chromosomal localization, and tissue expression. *Genomics*. 1999;62:98-102.
- Esterbauer H, Oberkofler H, Linnemayr V, Iglseeder B, Hedegger M, Wolfsgruber P, Paulweber B, Fastner G, Krempler F, Patsch W. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 gene locus: associations with obesity indices in middle-aged women. *Diabetes* 2002;51:1281-1286.
- Esterbauer H, Schneitler C, Oberkofler H, Ebenbichler C, Paulweber B, Sandhofer F, Ladurner G, Hell E, Strosberg AD, Patsch JR, Krempler F, Patsch W. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. *Nat Genet* 2001;28(2):178-183.

- Estivalet AA, Leiria LB, Dora JM, Rheinheimer J, Bouças AP, Maia AL, Crispim D. D2 Thr92Ala and PPAR γ Pro12Ala polymorphisms interact in the modulation of insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Obesity* (Silver Spring). 2011, Apr;19(4):825-32.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Basora-Gallissá J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Escoda R, Pena MA, Diez-Espino J, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of dietary fibre intake on risk factors for cardiovascular disease in subjects at high risk. *J Epidemiol Community Health*. 2009, Jul;63(7):582-8.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006, Jul;145(1):1-11.
- Eurostat 2003: en <http://epp.eurostat.ec.europa.eu>.
- Evans D, de Heer J, Hagemann C. Association between the P12A and c1431t polymorphisms in the peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) gene and type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2001; 109(3):151-154.
- Evans D, Mann WA, de Heer J. Variation in the gene for human peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) does not play a major role in the development of morbid obesity. *International Journal of Obesity*. 2000; 24(5):647-651.
- Evans D, Wolf AM, Nellessen U, Ahle S, Kortner B, Kuhlmann HW, Beisiegel U. Association between polymorphisms in candidate genes and morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(1):S19-21.
- Evans RM, Barish GD, Wang YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nature Medicine*. 2004; 10(4):355-361.
- Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Ann Intern Med*. 1993;119(10):1029-1035.
- Fàcila L, Durá R. L'antiagregació en hòmens i dones en prevenció primària i secundària. *Viure en Salut*. 2010;84:12-13.
- Fanelli M, Filippi E, Sentinelli F, Romeo S, Fallarino M, Buzzetti R, Leonetti F, Baroni MG. The Gly482Ser missense mutation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha (PGC-1 alpha) gene associates with reduced insulin sensitivity in normal and glucose-intolerant obese subjects. *Dis Markers*. 2005;21(4):175-80.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-919.
- FAO 2004 "Selected indicators of food and agriculture development in Asia-Pacific region 1993-2003" en: http://faostat.fao.org/Portals/_Faostat/documents/pdf/sources_of_dietary_energy_consumption.pdf;
- (Selected indicators of food and agriculture development in Asia-Pacific region 1993-2003.
- FAO 2006 "La ganadería amenaza el medio ambiente", en: <http://www.fao.org/newsroom/es/news/2006/1000448/index.html>
- FAO 2008 "Distribución mundial del consumo per cápita de carne " en: http://faostat.fao.org/Portals/_Faostat/documents/pdf/sources_of_dietary_energy_consumption.pdf.
- Farahani P, Fisler JS, Wong H, Diament AL, Yi N, Warden CH. Reciprocal hemizygosity analysis of mouse hepatic lipase reveals influence on obesity. *Obes Res*. 2004;12(2):292-305.
- Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*. 1999;341(12):879-884.
- Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu M, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002;110(8):1093-1103.
- Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, Cheetham T, O'Rahilly S. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest*. 2000;106(2):271-279.
- Farooqi S, Rau H, Whitehead J, O'Rahilly S. Ob gene mutations and human obesity. *Proc Nutr Soc* 1998;57(3):471-475.
- Fasshauer M, Paschke R, Stumvoll M. Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. *Biochimic recent advances in lipid metabolism and related disorders*. 2004;86:779-84.
- Fasshauer M, Paschke R, Stumvoll M. Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. *Biochimie*. 2004 Nov;86(11):779-84.

- Fernandes Dourado K, de Arruda Câmara E, Siqueira Campos F, Sakugava Shinohara NK. Relation between dietary and circulating lipids in lacto-ovo vegetarians. *Nutr Hosp*. 2011, Sep-Oct;26(5):959-64.
- Ferrara LA, Raimondi AS, d'Episcopo L, Guidas L, Dello Ruso A, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med*. 2000;160:837-842.
- Ferris G. La importància de l'activitat física en les actuacions de promoció de la salut. *Viure en Salut*. 2009;79:4-5.
- Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Protein consumption and bone fractures in women. *Am J Epidemiol*. 1996, Mar;143(5):472-9.
- Fiorito M, Torrente I, De Cosmo S. Interaction of DIO2 T92A and PPAR γ 2 P12A polymorphisms in the modulation of metabolic syndrome. *Obesity*. 2007;15(12):2889-2895.
- Fisher E, Meidtner K, Angquist L, Holst C, Hansen RD, Halkjær J, Masala G, Ostergaard JN, Overvad K, Palli D, Vimalaswaran KS, Tjønneland A, van der A DL, Wareham NJ, Sørensen Tla, Loos RJ, Boeing H. Influence of dietary protein intake and glycemic index on the association between TCF7L2 HapA and weight gain. *Am J Clin Nutr*. 2012, Jun;95(6):1468-76.
- Fisher E, Schulze MB, Stefan N, et al. Association of the FTO rs9939609 single nucleotide polymorphism with C-reactive protein levels. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:330-4.
- Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, Francés F, Cabezas C, López-Sabater C, Marrugat J, García-Arellano A, Arós F, Ruiz-Gutierrez V, Ros E, Salas-Salvadó J, Fiol M, Solà R, Covas MI; for the PREDIMED Study Investigators. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007, Jun;167(11):1195-203.
- Flórez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PIW, Shuldiner AR, Knowler WC, Nathan DM, Altshuler D. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the diabetes prevention program. *N Engl J Med*. 2006;355:241-50.
- Flórez JC, Jablonski KA, Sun MW. Effects of the type 2 diabetes-associated PPAR γ P12A polymorphism on progression to diabetes and response to troglitazone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92(4):1502-1509.
- Flórez 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.
- Flórez JC. The new type 2 diabetes gene TCF7L2. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:391-6.
- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003;289(2):187-193.
- Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term low-calorie low-protein vegan diet and endurance exercise are associated with low cardiometabolic risk. *Rejuvenation Res*. 2007, Jun;10(2):225-34.
- Foran JA, Glenn BS, Silverman W. Increased fish consumption may be risky. *JAMA*. 1989;262:28.
- Fornage M, Jacobs Jr. DR, Steffes MW, Gross MD, Bray MS, Schreiner PJ. Inverse effects of the PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism on measures of adiposity over 15 years in African Americans and whites: the CARDIA study. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2005;54(7): 910-917.
- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*. 2003;348:2082-90.
- Foz M, Formiguera X. *Obesidad*. Ed. Harcourt Brace. Madrid, 1998.
- Francés FG. *Desenvolupament de tècniques d'anàlisi genòmic i la seua integració en epidemiologia genòmica cardiovascular*. Directora: Corella D. Valencia: Universidad de Valencia, 2008.
- Franks PW, Jablonski KA, Delahanty L, Hanson RL, Kahn SE, Altshuler D, Knowler WC, Florez JC; Diabetes Prevention Program Research Group. The Pro12Ala variant at the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene and change in obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia*. 2007 Dec;50(12):2451-60.
- Fraser GE, Sabatè J, Beeson WL, Strahan M. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1992;152:1416-1424.
- Fraser GE. Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic White California Seventh-day Adventists. *Am J Clin Nutr*. 1999;20:532S-538S.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barret JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Meizer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. 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.

- Frederiksen L, Brødback K, Fenger M. Studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(8):3989-3992.
- Freedland SJ, Aronson WJ. Dietary intervention strategies to modulate prostate cancer risk and prognosis. *Curr Opin Urol*. 2009, May;19(3):263-7.
- Freedland SJ, Platz EA, Presti JC Jr, Aronson WJ, Amling CL, Kane CJ, Terris MK. Obesity, serum prostate specific antigen and prostate size: implications for prostate cancer detection. *J Urol* 2006;175(2):500-504.
- Freeman DJ, Griffin BA, Holmes AP, Lindsay GM, Gaffney D, Packard CJ, Shepherd J. Regulation of plasma HDL cholesterol and subfraction distribution by genetic and environmental factors. Associations between the TaqI B RFLP in the CETP gene and smoking and obesity. *Arterioscler Thromb*. 1994, Mar;14(3):336-44.
- Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002;51:1596-600.
- Frentzel-Beyme R, Claude J, Eilber U. Mortality among German vegetarians: first results after five years of follow-up. *Nutr Cancer*. 1988;11:117-126.
- Fritsche A, Madaus A, Tschritter O. Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor2 (PPAR γ 2): beta-cell function and insulin sensitivity. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2001;126(20):580-584.
- Frystyk J, Berne C, Berglund L, Jensen K, Flyvbjerg A, Zethelius B. Serum Adiponectin Is a Predictor of Coronary Heart Disease: A Population-Based 10-Year Follow-Up Study in Elderly Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:571-6.
- Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern med*. 2001;134:1115-1119.
- Fujioka D, Kawabata K, Saito Y, Kobayashi T, Nakamura T, Kodama Y et al. Role of adiponectin receptors in endothelin-induced cellular hypertrophy in cultured cardiomyocytes and their expression in infarcted Herat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H2409-16.
- Fumeron F, Betoulle D, Luc G, Behague I, Ricard S, Poirier O, et al. Alcohol intake modulates the effect of a polymorphism of the cholesterol ester transfer protein gene on plasma high density lipoprotein and the risk of myocardial infarction. *J clin Invest*. 1995;96:1664-71.
- Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, Natsuhara K, Kimura R, Nakazawa M, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ataka Y, Nishida N, Tsuchiya N, Ohtsuka R, Ohashi J. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. *Hum Genet*. 2010, Mar;127(3):287-94.
- Gan CF, Gong RR, Lin J, Li ZK, Tang H, Huang X, Li RH, Fang DZ. Effects of high-carbohydrate/low-fat diet on serum lipid ratios in healthy young subjects. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2008, Mar;39(2):267-71, 275.
- Garaulet M, Smith CE, Hernández-González T, Lee YC, Ordovás JM. PPAR γ Pro12Ala interacts with fat intake for obesity and weight loss in a behavioural treatment based on the Mediterranean diet. *Mol Nutr Food Res*. 2011, Dec;55(12):1771-9.
- García AL, Koebnick C, Dagnelie PC, Strassner C, Elmadfa I, Katz N, Leitzmann C, Hoffmann I. Long-term strict raw food diet is associated with favourable plasma beta-carotene and low plasma lycopene concentrations in Germans. *Br J Nutr*. 2008;99:1293-300.
- Garg A, Bantle JP, Henry RR, et al. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA*. 1994;271:1421-8.
- Garg A, Grundy SM, Unger RH. Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with NIDDM. *Diabetes*. 1992; 41:1278-1285.
- Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J clin Nutr*. 1998;67(supl):577S-582S.
- Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49(1):1-10.
- Geller F, Reichwald K, Dempfle A, Illig T, Vollmert C, Herpertz S, Siffert W, Platzer M, Hess C, Gudermann T, Biebermann H, Wichmann HE, Schafer H, Hinney A, Hebebrand J. Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet*. 2004;74(3):572-581.
- Gelpi I. Guía práctica de salud y nutrición. Ed. Índigo S.A. Barcelona, 1998. Pág: 22.
- Gerdes C, Fisher RM, Nicaud V, Boer J, Talmud PJ, Humphries SE, et al, on behalf of EARS group. Lipoprotein lipase variants asparagine 291-serine aspartic acid 9-asparagine determines elevated plasma triglyceride concentrations studies in the fasting and postprandial states. *Circulation*. 1997;96:733-40.

- Gerken T, Girard CA, Tung YC, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*. 2007;318:1469-72.
- Ghoussaini M, Meyre D, Lobbens S, Charpentier G, Clément K, Charles MA, Tauber M, Weill J, Froguel P. Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. *BMC Med Genet*. 2005;6:11.
- Glavac D, Dean M. Optimization of the Single-Strand Conformation Polymorphism (SSCP) technique for detection of point mutations. *Human Mutation*. 1993;2:404-414.
- Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and Vascular Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2563-8.
- Goldstein BJ, Scalia RG, Ma XL. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:27-35.
- González S, Oliveira G, Soriguer-Escofet JC. Tratamiento dietético en la obesidad. Monografía de la Sociedad Española de Endocrinología. FJC Soriguer Escofet Ediciones. Díaz De Santos SA. Madrid, 1994. Páginas 177-211.
- González-Sánchez JL, Serrano Ríos M, Fernández Perez C, Laakso M, Martínez Larrad MT. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(4):495-501.
- González-Sánchez JL, Zabena C, Martínez-Larrad MT, Martínez-Calatrava MJ, Pérez-Barba M, Serrano-Ríos M. Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with obesity in an adult population from Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009, Mar;70(3):390-3.
- Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, Imrie H, Evans AL, Strosberg AD, McKeigue PM, Scott J, Aitman TJ. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Hum Mol Genet*. 1997;6:869-76.
- Gouda HN, Sahoo GS, Harding AH, Yates J, Sandhu MS, Higgins JP. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2010, Mar 15;171(6):645-55.
- Govaerts C, Srinivasan S, Shapiro A, Zhang S, Picard F, Clement K, Lubrano-Berthelier C, Vaisse C. Obesity-associated mutations in the melanocortin 4 receptor provide novel insights into its function. *Peptides*. 2005 Oct;26(10):1909-19.
- Goyenechea E, Collins LJ, Parra D, Abete I, Crujeiras AB, O'Dell SD, Martínez JA. The -11391 G/A polymorphism of the adiponectin gene promoter is associated with metabolic syndrome traits and the outcome of an energy-restricted diet in obese subjects. *Horm Metab Res*. 2009, Jan;41(1):55-61.
- Goyenechea E, Crujeiras AB, Abete I, Parra D, Martínez JA. Enhanced short-term improvement of insulin response to a low-caloric diet in obese carriers the Gly482Ser variant of the PGC-1alpha gene. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008, Nov;82(2):190-6.
- Goyenechea E, Parra MD, Martínez JA. Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor-gamma2 gene polymorphisms. *British Journal of Nutrition*. 2006; 96(5):965-972.
- Grant SF, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2006;38:320-323.
- Grant SF, Li M, Bradfield JP, et al. Association analysis of the FTO gene with obesity in children of Caucasian and African ancestry reveals a common tagging SNP. *PLoS ONE*. 2008. 3:e1746.
- Grau K, Cauchi S, Holst C, Astrup A, Martinez JA, Saris WH, Blaak EE, Oppert JM, Arner P, Rössner S, Macdonald IA, Klimcakova E, Langin D, Pedersen O, Froguel P, Sørensen TI. TCF7L2 rs7903146-macronutrient interaction in obese individuals' responses to a 10-wk randomized hypoenergetic diet. *Am J Clin Nutr*. 2010, Feb;91(2):472-9.
- Grau K, Hansen T, Holst C, Astrup A, Saris WH, Arner P, Rössner S, Macdonald I, Polak J, Oppert JM, Langin D, Martinez JA, Pedersen O, Sørensen TI. Macronutrient-specific effect of FTO rs9939609 in response to a 10-week randomized hypo-energetic diet among obese Europeans. *Int J Obes (Lond)*. 2009, Nov;33(11):1227-34.
- Greenberg ER, Sporn MB. Antioxidant vitamins, cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996;334:1189-1190.
- GREENPEACE, 2006 "Devorando la Amazonía" en: <http://www.greenpeace.org/espana/Global/espana/report/other/devorando-la-amazonia.pdf>
- Gregoor JG, van der Weide J, Looovers HM, van Megen HJ, Egberts TC, Heerdink ER. Association between LEP and LEPR gene polymorphisms and dyslipidemia in patients using atypical antipsychotic medication. *Psychiatr Genet*. 2010, Dec;20(6):311-6.

- Groves CJ, Zeggini E, Minton J, Frayling TM, Weedon MN, Rayner NW, Hitman GA, Walker M, Wiltshire S, et al. Association analysis of 6,736 U.K. TCF7L2 as a subjects provides replication and confirms type 2 diabetes susceptibility gene with a substantial effect on individual risk. *Diabetes*. 2006;55:2640-4.
- Guan J, Yi H, Wu X, Su K, Tao M, Yin S. Pro12Ala polymorphism in human peroxisome proliferator activated receptor gamma is associated with hyperlipidaemia in obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *J Laryngol Otol*. 2011, Oct;125(10):1042-8.
- Guinan KJ. Worldwide distribution of type II diabetes-associated TF7L2 SNPs: Evidence for Stratification in Europe. *Biochem Genet*. 2012; 50:159-179.
- Guizar-Mendoza JM, Amador-Licona N, Flores-Martínez SE, López-Cardona MG, Ahuatzin-Trémery R, Sánchez-Corona J. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. *J Hum Hypertens*. 2005;19(5):341-346.
- Guo WL, Tang Y, Han XY, Ji LN. Meta-analysis of the association of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator activated receptor gamma gene with type 2 diabetes in Chinese Han population. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2011, Dec;33(6):593-9.
- Gupta V, Khadgawat R, Ng HK, Walia GK, Kalla L, Rao VR, Sachdeva MP. Association of TCF7L2 and ADIPOQ with Body Mass Index, Waist-Hip Ratio, and Systolic Blood Pressure in an Endogamous Ethnic Group of India. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012, May 14. (En prensa).
- Gustafson B, Smith U. Cytokines promote Wnt signalling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes. *J Biol Chem*. 2006;281:9507-16.
- Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez F. Prevalencia de obesidad en la población adulta española: 14 años de incremento continuado. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(5):196-197.
- Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez F. The size of obesity differences associated with educational level in Spain, 1987 and 1995/97. *J Epidemiol Community Health* 2002;56(6):457-460.
- Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine--a primer. *N Engl J Med*. 2002;347(19):1512-1520.
- Hada Y, Yamauchi T, Waki H et al. Selective purification and characterization of adiponectin multimer species from human plasma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;356:487-93.
- Haddad EH, Tanzman JS. What do vegetarians in the United States eat?. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:626S-32S.
- Haddad EH. Development of a vegetarian food guide. *Am J Clin Nutr*. 1994;59:1248S-1254S.
- Hahn S, Fingerhut A, Khomtsiv U. The peroxisome proliferator activated receptor gamma Pro12Ala polymorphism is associated with a lower hirsutism score and increased insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2005; 62(5):573-579.
- Hamada T, Kotani K, Tsuzaki K. Association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator activated receptor γ 2 gene with small dense low-density lipoprotein in the general population. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2007; 56(10):1345-1349.
- Han LY, Wu QH, Jiao ML, Hao YH, Liang LB, Gao LJ, Legge DG, Quan H, Zhao MM, Ning N, Kang Z, Sun H. Associations between single-nucleotide polymorphisms (+45T>G, +276G>T, -11377C>G, -11391G>A) of adiponectin gene and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2011, Sep;54(9):2303-14.
- Hao M, Head WS, gunawardana SC, Hasty AH, Piston DW. Direct effect of cholesterol on insulin secretion: a novel mechanism for pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes*. 2007;56:2328-2338.
- Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2006;29:1357-62.
- Hara K, Okada T, Tobe K. The Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000; 271(1):212-216.
- Hara M, Alcoser SY, Qadir A, Beiswenger KK, Cox NJ, Ehrmann DA. Insulin resistance is attenuated in women with polycystic ovary syndrome with the Pro12Ala polymorphism in the PPAR- γ gene. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87(2):772-775.
- Harding AH, Williams DEM, Hennings SHJ, Mitchell J, Wareham NJ. Is the association between dietary fat intake and insulin resistance modified by physical activity?. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2001;50(10):1186-1192.
- Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford Study. *J Rheumatol*. 1993;20(2):331-335.
- Haupt A, Thamer C, Heni M, Ketterer C, Machann J, Schick F, Machicao F, Stefan N, Claussen CD, Häring HU, Fritsche A, Staiger H. Gene variants of TCF7L2 influence weight loss and body composition during lifestyle intervention in a population at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 2010, Mar;59(3):747-50.

- Haupt A, Thamer C, Heni M, Tschritter O, Machann J, Schick F, Machicao F, Häring HU, Staiger H, Fritsche A. Impact of variation near MC4R on whole-body fat distribution, liver fat, and weight loss. *Obesity* (Silver Spring). 2009, Oct;17(10):1942-5.
- Hayashi T, Iwamoto Y, Kaku K, Hirose H, Maeda S. Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetologia*. 2007;50:980-4.
- He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*. 2004;109:2705-2711.
- He W, Barak Y, Hevener A. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor-gamma knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(26): 15712-15717.
- He W. PPARgamma2 Polymorphism and Human Health. *PPAR Res*. 2009;2009:849538.
- Hecht A, Kemler R. Curbing the nuclear activities of β -catenin: control over Wnt target gene expression. *EMBO Rep*. 2000;1:25-28.
- Hegele R, Henian C, Frankowski C, Mathews S. PPARG F288L, a transactivation-deficient mutant, in familial partial lipodystrophy. *Diabetes*. 2002;43:1271-1278.
- Hegsted DM. Fractures, calcium, and the modern diet. *Am J Clin Nutr*. 2001, Nov;74(5):571-3.
- Heid IM, Wagner SA, Gohlke H et al. Genetic architecture of plasma adiponectin levels and its influence on adiponectin plasma levels and parameters of the metabolic syndrome in 1,727 healthy Caucasians. *Diabetes*. 2006;55:375-384.
- Helgason A, Palsson S, Thorleifsson G, Grant SF, Emilsson V, Gunnarsdottir S, et al. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptative evolution. *Nat Genet*. 2007;39:218-25.
- Helwig U, Rubin D, Kiosz J. The minor allele of the PPARgamma2 Pro12Ala polymorphism is associated with lower postprandial TAG and insulin levels in non-obese healthy men. *British Journal of Nutrition*. 2007;97(5):847-854.
- Henneman P, Aulchenko YS, Frants RR, Zorkoltseva IV, Zillikens MC, Frolich M, Oostra BA, van Dijk KW, van Duijn CM. Genetic architecture of plasma adiponectin overlaps with the genetics of metabolic syndrome-related traits. *Diabetes Care*. 2010;33(4):908-13.
- Hennig BJ, Fulford AJ, Sirugo G, Rayco-Solon P, Hattersley AT, Frayling TM, Prentice AM. FTO gene variation and measures of body mass in an African population. *BMC Med Genet*. 2009, Mar;10:21.
- Herder C, Rathmann W, Strassburger K. Variants of the PPARG, IGF2BP2, CDKAL1, HHEX, and TCF7L2 genes confer risk of type 2 diabetes independently of BMI in the German KORA studies. *Hormone and Metabolic Research*. 2008;40(10):722-726.
- Hermann TS, Li W, Dominguez H et al. Quinapril treatment increases insulin-stimulated endothelial function and adiponectin gene expression in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1001-1008.
- Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;78:131-136.
- Herrmann W. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: an overview. *Clin Chem Lab Med*. 2001, Aug;39(8):666-74.
- Hertel JK, Johansson S, Sonestedt E, Jonsson A, Lie RT, Platou CG, Nilsson PM, Rukh G, Midthjell K, Hveem K, Melander O, Groop L, Lyssenko V, Molven A, Orho-Melander M, Njølstad PR. FTO, type 2 diabetes, and weight gain throughout adult life: a meta-analysis of 41,504 subjects from the Scandinavian HUNT, MDC, and MPP studies. *Diabetes*. 2011, May;60(5):1637-44.
- Hevener AL, Olefsky JM, Reichart D. Macrophage PPARgamma is required for normal skeletal muscle and hepatic insulin sensitivity and full antidiabetic effects of thiazolidinediones. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(6): 1658-1669.
- Hinney A, Hoch A, Geller F, Schafer H, Siegfried W, Goldschmidt H, Remschmidt H, Hebebrand J. Ghrelin gene: identification of missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2716.
- Hinney A, Schmidt A, Nottebom K, Heibult O, Becker I, Ziegler A, Gerber G, Sina M, Gorg T, Mayer H, Siegfried W, Fichter M, Remschmidt H, Hebebrand J. Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. *Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(4):1483-1486.
- Hinuy HM, Hirata MH, Forti N, Diament J, Sampaio MF, Armaganijan D, Salazar LA, Hirata RD. Leptin G-2548A promoter polymorphism is associated with increased plasma leptin and BMI in Brazilian women. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008, Jun;52(4):611-6.

- Hirose H, Kawabe H, Komiya N, Saito I. Relations between serum reactive oxygen metabolites (ROMs) and various inflammatory and metabolic parameters in a Japanese population. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16:77-82.
- Hivert MF, Manning AK, McAteer JB, Florez JC, Dupuis J, Fox CS, O'Donnell C, Cupples LA, Meigs JB. Common variants in the adiponectin gene (ADIPOQ) associated with plasma adiponectin levels, type 2 diabetes, and diabetes-related quantitative traits. 2008;57:3353-59.
- Ho JS, Germer S, Tam CH, So WY, Martin M, Ma RC, Chan JC, Ng MC. Association of the PPAR γ Pro12Ala polymorphism with type 2 diabetes and incident coronary heart disease in a Hong Kong Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012, Apr 17. (En prensa).
- Hoffstedt J, Eriksson P, Mottagui-Tabar S, Arner P. A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Horm Metab Res* 2002;34(7):355-359.
- Hopkins PN. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr*. 1992;55:1060-1070.
- Horiki M, Ikegami H, Fujisawa T. Association of Pro12Ala polymorphism of PPAR γ gene with insulin resistance and related diseases. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2004;66(1):S63-S67.
- Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P, Kadowaki T. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia*. 2007;50:747-751.
- Horikoshi M, Hara K, Ito C, Shojima N, Nagai R, Ueki K, Froguel P, Kadowaki T. Variations in the HHEX gene are not associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia*. 2007. 50:2461-2466.
- Hotta K, Fumahashi T, Arita Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1595-9.
- Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Funahashi T, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Tanaka K, Kamatani N, Nakamura Y. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet*. 2008;53(6):546-53.
- Howard BV, Kritchevsky D. Phytochemicals and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from de American Heart Association. *Circulation*. 1997;95:2591-2593.
- Howard Hughes Medical Institute and National Institutes of Health, National Human Genome Research Institute, en: http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi
- Hsueh WC, Cole SA, Shuldiner AR. Interactions between variants in the β 3-adrenergic receptor and peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 genes and obesity. *Diabetes Care*. 2001; 24(4):672-677.
- Hu E, Liang P, Spiegelm BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 1996;271:10697-703.
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1997;337:1491-1499.
- Hu RB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *Br Med J*. 1998;317:1341-1345.
- Hu Y, Block G, Norkus EP, Morrow JD, Dietrich M, Hudes M. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:70-6.
- Huang W, Sun Y, Sun J. Combined effects of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 on obesity and BMI in Chinese Han populations. *Endocrine*. 2011, Feb;39(1):69-74.
- Huang X, Zhao J, Zhao T. Effects of peroxisome proliferator activated receptor-gamma 2 gene Pro12Ala polymorphism on fasting blood lipids: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011, Mar;215(1):136-44.
- Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA*. 1997;278(17):1407-1411.
- Huertas-Vazquez A, Plaisier C, Weissglas-Volkov D, Sinsheimer J, Canizales-Quinteros S, Cruz-Bautista I, Nikkola E, Herrera-HFernandez M, Davila-Cervantes A, Tusie-Luna T, Taskinen MR, Aguilar-Salinas C, Pajukanta P. TCF7L2 is associated with high serum triacylglycerol and differentially expressed in adipose tissue in families with familial combined hyperlipidaemia. *Diabetologia*. 2008, Jan;51(1):62-9.
- Huguenin GV, Rosa G. The Ala allele in the PPAR-gamma2 gene is associated with reduced risk of type 2 diabetes mellitus in Caucasians and improved insulin sensitivity in overweight subjects. *Br J Nutr*. 2010, Aug;104(4):488-97.

- Hulin B, Newton LS, Lewis DM, Genereux PE, Gibbs EM, Clark DA. Hypoglycemic activity of a series of alpha-alkylthio and alpha-alkoxy carboxylic acids related to ciglitazone. *J Med Chem.* 1996 Sep 27;39(20):3897-907.
- Humphries SE, Gable D, Cooper J, Ireland H, Stephens J, Hurel S, Li K, Palmén J, Mler M, et al. Common variants in the TCF7L2 gene and predisposition to type 2 diabetes in UK European Whites, Indian Asians and Afro-Caribbean men and women. *J Mol Med.* 2006;84:1005-14.
- Hung CJ, Huang PC, Lu SC, Li YH, Huang HB, Lin BF, Chang SJ, Chou HF. Plasma homocysteine levels in Taiwanese vegetarians are higher than those of omnivores. *Journal of Nutrition.* 2002;132:152-158.
- Hung J, McQuillan BM, Thompson PL, Beilby JP. Circulating adiponectin levels associate with inflammatory markers, insulin resistance and metabolic syndrome independent of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:772-229.
- Hunninghake DB, Stein EA, Dujovne CA, Harris WS, Feldman EB, Miller VT, Tobert JA, Laskarzewski PM, Quiter E, Held J, Taylor AM, Hopper S, Leonard SB, Brewer BK. The efficacy of intensive dietary therapy alone or combined with lovastatin in outpatients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1993;328:1231-1239.
- Hunt SC, Stone S, Xin Y, Scherer CA, Magness CL, Iadonato SP, Hopkins PN, Adams TD. Association of the FTO gene with BMI. *Obesity (Silver Spring).* 2008, Apr;16(4):902-4.
- Huuskonen A, Lappalainen J, Tanskanen M, Oksala N, Kyröläinen H, Atalay M. Genetic variations of leptin and leptin receptor are associated with body composition changes in response to physical training. *Cell Biochem Funct.* 2010, Jun;28(4):306-12.
- Ibañez J, Eserverri C. Ejercicio físico en la prevención y tratamiento de la obesidad. *Nutr Obes.* 2002;5:59-66.
- Imai T, Takakuwa R, Marchand S. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2004;101(13): 4543-4547.
- Inazu A, Nishimura Y, Terada Y, Mabuchi H. Effects of hepatic lipase gene promoter nucleotide variations on serum HDL cholesterol concentration in the general Japanese population. *J Hum Genet.* 2001;46(4):172-7.
- INE, 2010, en: <http://www.ine.es/prensa/np703.pdf> (consultado: agosto 2012).
- INE, 2012, en: <http://www.ine.es/prensa/np637.pdf> (consultado: agosto 2012).
- International Obesity Task Force, 2003, en: www.obesite.chaire.ulaval.ca/iotf.htm
- Isaacs A, Sayed-Tabatabaei FA, Njajou OT, Wittman JC, van Duijn CM. The -514C>T hepatic lipase promoter region polymorphism and plasma lipids: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3858-3863.
- Iwata E, Matsuda H, Fukuda T, Fukuen S, Motomura T, Igarashi T, Yamamoto I, Azuma J. Mutations of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) gene in a Japanese population: the Pro12Ala mutation in PPAR gamma 2 is associated with lower concentrations of serum total and non-HDL cholesterol. *Diabetologia.* 2001;44(10):1354-1355.
- Jackson R, Beaglehole R. The relationship between alcohol and coronary heart disease: is there a protective effect?. *Curr Opin Lipidology.* 1993;4:21-26.
- Jacobsson JA, Danielsson P, Svensson V, Klovin J, Gyllensten U, Marcus C, Schiöth HB, Fredriksson R. Major gender difference in association of FTO gene variant among severely obese children with obesity and obesity related phenotypes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008, Apr 11;368(3):476-82.
- Jacobsson JA, Risérus U, Axelsson T, Lannfelt L, Schiöth HB, Fredriksson R. The common FTO variant rs9939609 is not associated with BMI in a longitudinal study on a cohort of Swedish men born 1920-1924. *BMC Med Genet.* 2009, Dec;10:131.
- Jaime C, Nolfi K, Pichon J. Los Alimentos vivos. Colección Higiene Vital. Editorial Puertas Abiertas. Palma de Mallorca, 1993. Pág: 38-40,149.
- James WPT, Ferro-Luzzi A, Isaksson B, Szostak WB. Healthy nutrition. Preventing nutrition-related diseases in Europe. Copenhagen: WHO Regional Publications. 1988. European Series No. 24.
- Jansen H, Chu G, Ehnholm C, Dallongeville J, Nicaud V, Talmud PJ. The T allele of the hepatic lipase promoter variant C-480T is associated with increased fasting lipids and HDL and increased preprandial and postprandial LpCIII: B: European Atherosclerosis Research Study (EARS) II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:303-308.
- Jaziri R, Lobbens S, Aubert R. The PPARG Pro12Ala polymorphism is associated with a decreased risk of developing hyperglycemia over 6 years and combines with the effect of the APM1 G-11391A single nucleotide polymorphism: the data from an epidemiological study on the insulin resistance syndrome (DESIR) study. *Diabetes.* 2006;55(4):1157-1162.

- Jebb SA, Lovegrove JA, Griffin BA, et al. Effect of changing the amount and type of fat and carbohydrate on insulin sensitivity and cardiovascular risk: the RISK (Reading, Imperial, Surrey, Cambridge and Kings) trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:748-58.
- Jebb SA, Rennie KL, Cole TJ. Prevalence of overweight and obesity among young people in Great Britain. *Public Health Nutrition.* 2004;7:461-465.
- Jeffery RW, Drewnowski A, Epstein LH, Stunkard AJ, Wilson GT, Wing RR, Hill DR. Long-term maintenance of weight loss: current status. *Health Psychol.* 2000;19(1 Suppl):5-16.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Falukner DA, Wong JM, de Souza R, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *Journal of the American Medical Association.* 2003;290:502-510.
- Jiang Y, Wilk JB, Borecki I, Williamson S, DeStefano AL, Xu G, Liu J, Ellison RC, Province M, Myers RH. Common variants in the 5' region of the leptin gene are associated with body mass index in men from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Hum Genet.* 2004;75(2):220-230.
- Jiménez-Sánchez G, Childs B, Valle D. Human disease genes. *Nature.* 2001;409(6822):853-835.
- Johnson WJ, Bamberger MJ, Latta RA, Rapp PE, Phillips MC, Rothblat GH. The bidirectional flux of cholesterol between cells and lipoproteins. Effects of phospholipid depletion of high density lipoprotein. *J Biol Chem.* 1986;261:5766-5776.
- Jones JR, Barrick C, Kim KA. Deletion of PPAR in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2005;102(17):6207-6212.
- Juo SH, Han Z, Smith JD, Colangelo I, Liu K. Promoter polymorphisms of hepatic lipase gene influence HDL(2) but not HDL(3) in African American men: CARDIA study. *J Lipid Res.* 2001;42:258-264.
- Kaakinen M, Läärä E, Pouta A, Hartikainen AL, Laitinen J, Tammelin TH, Herzig KH, Sovio U, Bennett AJ, Peltonen L, McCarthy MI, Elliott P, De Stavola B, Jarvelin MR. Life-course analysis of a fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant and body mass index in the Northern Finland Birth Cohort 1966 using structural equation modeling. *Am J Epidemiol.* 2010, Sep;172(6):653-65.
- Kadowaki H, Patton GM, Robins SJ. Metabolism of high density lipoprotein lipids by the rat liver: evidence for participation of hepatic lipase in the uptake of cholesteryl ester. *J Lipid Res.* 1992;33:1689-1698.
- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116:1784-1792.
- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26:439-51.
- Kahara T, Takamura T, Hayakawa T. PPARgamma gene polymorphism is associated with exercise-mediated changes of insulin resistance in healthy men. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2003;52(2):209-212.
- Kahn CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones. *The Journal of Clinical Investigation.* 2000;106(11): 1305-1307.
- Kanaya AM, Wassel Fyr C, Vittinghoff E, et al. Serum adiponectin and coronary heart disease risk in older black and white americans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:5044-50.
- Kaput J, Rodriguez R. Nutritional genomics. The next frontier in the post-genomic era. *Physiol Genomics.* 2004; 16: 166-77.
- Karasawa S, Daimon M, Sasaki S, Toriyama S, Oizumi T, Susa S, Kameda W, Wada K, Muramatsu M, Fukao A, Kubota I, Kawata S, Kayama T, Kato T. Association of the common fat mass and obesity associated (FTO) gene polymorphism with obesity in a Japanese population. *Endocr J.* 2010;57(4):293-301.
- Kashani Farid MA, Azizi F, Hedayati M, Daneshpour MS, Shamshiri AR, Siassi F. Association between CETP Taq1B and LIPC -514C/T polymorphisms with the serum lipid levels in a group of Tehran's population: a cross sectional study. *Lipids Health Dis.* 2010, Sep;9:96.
- Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison, Principios de Medicina Interna. 16ª edición. Ed. McGraw Hill. 2005.
- Katzel LI, Coon PJ, Rogus E, Krauss RM, Goldberg P. Persistence of low HDL-C levels after weight reduction in older men with small particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:299-305.
- Kaumundi J, Hu F, Manson AE, et al. The effect of fruit and vegetables intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2001;134:1106-1114.
- Kawai M, Mushiaki S, Bessho K, Murakami M, Namba N, Kokubu C, Michigami T, Ozono K. Wnt/Lrp(beta)-catenin signaling suppresses adipogenesis by inhibiting mutual activation of PPAR(gamma) and C/EBP. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;363:276-82.
- Kennedy ET, Bowman SA, Spence JT, Freedman M, King J. Popular diets: correlation to health, nutrition, and obesity. *J Am Diet Assoc.* 2001;101:411-20.

- Kerry S, Portmess L (eds). "Religious Vegetarianism From Hesiod to the Dalai Lama", EEUU, (Albany) 2001, pág. 13-46.
- Key T, Davey G. Prevalence of obesity is low in people who do not eat meat. *British Medical Journal*. 1996;313:816-817.
- Key TJ, Appleby PN, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94:606-616.
- Key TJ, Appleby PN, Rosell MS. Health effects of vegetarian and vegan diets. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2006;65:35-41.
- Key TJ, Appleby PN, Spencer EA, Travis RC, Allen NE, Thorogood M, Mann JI. Cancer incidence in British vegetarians. *Br J Cancer*. 2009, Jul;101(1):192-7.
- Key TJ, Davey GK, Appleby PN. Health benefits of a vegetarian diet. *Proc Nutr Soc*. 1999;58:271-5.
- Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, Appleby PN, Beral V, Reeves G, Burr ML, Cahg-Claude J, Frentzel-Beyme R, Kuzma JW, Mann J, McPherson K. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(3):516S-524S.
- Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, et al. Mortality in vegetarians and non-vegetarians: a collaborative analysis of 8.300 deaths among 76.000 men and women in five prospective studies. *Public Health Nutr*. 1998;1:33-41.
- Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutrition*. 2004;7:187-200.
- Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet IV. Particular saturated fatty acid in the diet. *Metabolism*. 1965;14:776-786.
- Keys A, Menotti A, Karoven MI. The diet and the 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol*. 1986;14:776-786.
- Kilpeläinen TO, Lakka TA, Laaksonen DE. SNPs in PPARG associate with type 2 diabetes and interact with physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2008;40(1): 25-33.
- Kim KS, Choi SM, Shin SU, Yang HS, Yoon Y. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala polymorphism on body fat distribution in female Korean subjects. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2004;53(12):1538-1543.
- Kimber CH, Doney A, Pearson E, McCarthy M, Hattersley A, Leese G, Morris A, Palmer C. TCF7L2 in the Go-DARTS study: evidence for a gene dose effect on both diabetes susceptibility and control of glucose levels. *Diabetologia*. 2007;50:1186-91.
- Kinsella JE, Lokesh B, Stone RA. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: possible mechanism. *Am J Clin Nutr*. 1990;52:1-28.
- Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *PNAS*. 2000;97:14478-83.
- Kliwer SA, Forman BM, Blumberg B. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994; 91(15):7355-7359.
- Kliwer SA, Sundseth SS, Jones SA, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94:4318-23.
- Knutti D, Kaul A, Kralli A. A tissue-specific coactivator of steroid receptors, identified in a functional genetic screen. *Mol Cell Biol*. 2000;20:2411-2422.
- Ko YL, Hsu LA, Hsu KH, Ko YH, Lee YS. The interactive effects of hepatic lipase gene promoter polymorphisms with sex and obesity on high-density-lipoprotein cholesterol levels in Taiwanese-Chinese. *Atherosclerosis*. 2004, Jan;172(1):135-42.
- Kobayashi H, Ogawa Y, Shintani M, Ebihara K, Shimodahira M, Iwakura T, Hino M, Ishihara T, Ikekubo K, Kurahachi H, Nakao K. A novel homozygous missense mutation of melanocortin-4 receptor (MC4R) in a Japanese woman with severe obesity. *Diabetes* 2002;51(1):243-246.
- Koch M, Rett K, Maerker E. The PPAR γ 2 aminoacid polymorphism Pro 12 Ala is prevalent in offspring of type II diabetic patients and is associated to increased insulin sensitivity in a Subgroup of obese subjects. *Diabetologia*. 1999;42(6):758-762.
- Koebnick C, Hoffmann I, Dagnelie PC, Heins UA, Wickrama-Singhe SN, Ratnayaka ID, Gruendel S, Lindemans J, Leitzmann C. Long-term ovo-lacto vegetarian diet impairs vitamin B12 status in pregnant women. *Journal of Nutrition*. 2004;134:3319-3326.
- Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, Meisinger C, Lowel H. Serum concentrations of Adiponectin and Risk of Type 2 Diabetes Melitus and Coronary Heart Disease in Apparently Healthy Middle-Aged Men:

- Results From the 18-Year Follow-Up of a Large Cohort From Southern Germany. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48:1369-77.
- Koh-Banerjee P, Rimm EB. Whole grain consumption and weight gain: a review of the epidemiological evidence, potential mechanisms and opportunities for future research. *Proc Nutr Soc*. 2003;62:25-9.
- Komatsu F, Kagawa Y, Sakuma M, Kawabata T, Kaneko Y, Ogtontuya D, Chimedregzen U, Narantuya L, Purvee B. Investigation of oxidative stress and dietary habits in Mongolian people, compared to Japanese people. *Nutr Metab (Lond)*. 2006;3:21.
- Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol*. 2004;55(1):137-154.
- Korhonen S, Heinonen S, Hiltunen M. Polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2003;18(3):540-543.
- Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2363-2372.
- Krajcovicová-Duláková M, Valachovicová M, Pauková V, Dusinská M. Effects of diet and age on oxidative damage products in healthy subjects. *Physiol Res*. 2008;57:647-51.
- Kramer FM, Jeffery RW, Forster JL, Snell MK. Long-term follow-up of behavioral treatment for obesity: patterns of weight regain among men and women. *Int J Obes*. 1989;13(2):123-136.
- Krenning G, Moonen JR, Harmsen MC. Pleiotropism of adiponectin: inflammation, neovascularization, and fibrosis. *Circ Res*. 2009;104:1029-31.
- Kring SI, Holst C, Toubro S, Astrup A, Hansen T, Pedersen O, Sørensen TI. Common variants near MC4R in relation to body fat, body fat distribution, metabolic traits and energy expenditure. *Int J Obes (Lond)*. 2010, Jan;34(1):182-9.
- Kring SI, Holst C, Zimmermann E, Jess T, Berentzen T, Toubro S, Hansen T, Astrup A, Pedersen O, Sørensen TI. FTO gene associated fatness in relation to body fat distribution and metabolic traits throughout a broad range of fatness. *PLoS One*. 2008, Aug;3(8):e2958.
- Kris-Etherton PM, for the Nutrition Committee. AHA Science Advisory Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 1999;100:1253-1258.
- Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabaté J, Ratcliffe HE, Zhao G, Etherton TD. Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(supl):504S-511S.
- Kris-Etherton PM, Zhao G, Binkoski AE, Coval SM, Etherton TD. The effect of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr Rev*. 2001;59:103-111.
- Kromhout D, Coulander CDL. Diet, prevalence and 10-year mortality from coronary heart disease in 871 middle-aged men: the Zutphen Study. *Am J Epidemiol*. 1984;119:733-741.
- Kubota N, Terauchi Y, Miki H. PPAR Mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Molecular Cell*. 1999;4(4): 597-609.
- Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, De Knijff P, McPherson R, Bruschke AV, et al. The role of a common variant in the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1998;338:86-93.
- Kuivenhoven JA, de Knijff P, Boer JM, Smalheer HA, Botma GJ, Seidell JC, Kastelein JJ, Pritchard PH. Heterogeneity at the CETP gene locus. Influence on plasma CETP concentrations and HDL cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(3):560-568.
- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawanamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, et al. Association of hypo-adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:85-9.
- Kushi L, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1996 May 2;334(18):1156-62.
- Kushi M. *El libro de la Macrobiótica*. Ed. EDAF. Madrid, 1987.
- Kuusi T, Saarinen P, Nikkilä EA. Evidence for the role of hepatic endothelial lipase in the metabolism of plasma high density lipoprotein2 in man. *Atherosclerosis*. 1980;36(4):589-593.
- Kwok T, Cheng G, Woo J, Lai WK, Pang CP. Independent effect of vitamin B12 deficiency on hematological status in older Chinese vegetarian women. *American Journal of Hematology*. 2002;70:186-190.
- Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Dalongeville J, Jiménez-Pavón D, Castillo MJ, De Henauw S, González-Gross M, Bueno G, Molnar D, Kafatos A, Díaz LE, Meirhaeghe A, Moreno LA. Association between the FTO rs9939609 polymorphism and leptin in European adolescents: a possible link with energy balance control. *The HELENA study*. *Int J Obes (Lond)*. 2011, Jan;35(1):66-71.

- Lacquemant C, et al. The adiponectin gene SNP+45 is associated with coronary artery disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2004;21(7):776-81.
- Lagou V, Scott RA, Manios Y. Impact of peroxisome proliferator-activated receptors γ and δ on adiposity in toddlers and preschoolers in the GENESIS study. *Obesity.* 2008;16(4):913-918.
- Lahoz C, Peña R, Mostaza JM, Laguna F, García-Iglesias MF, Taboada M, Pintó X; RAP Study Group. The -514C/T polymorphism of the hepatic lipase gene significantly modulates the HDL-cholesterol response to statin treatment. *Atherosclerosis.* 2005 Sep;182(1):129-34.
- Lamri A, Abi Khalil C, Jaziri R, Velho G, Lantieri O, Vol S, Froguel P, Balkau B, Marre M, Fumeron F. Dietary fat intake and polymorphisms at the PPARG locus modulate BMI and type 2 diabetes risk in the D.E.S.I.R. prospective study. *Int J Obes (Lond).* 2012, Feb;36(2):218-24.
- Lappalainen T, Lindström J, Paananen J, Eriksson JG, Karhunen L, Tuomilehto J, Uusitupa M. Association of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Br J Nutr.* 2012, Jan;23:1-7.
- Lappalainen TJ, Tolppanen AM, Kolehmainen M, Schwab U, Lindström J, Tuomilehto J, Pulkkinen L, Eriksson JG, Laakso M, Gylling H, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. The common variant in the FTO gene did not modify the effect of lifestyle changes on body weight: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Obesity (Silver Spring).* 2009, Apr;17(4):832-6.
- Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RI, Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes.* 2006;55:249-59.
- Larsen LF, Jespersen J, Marckmann P. Are olive oil diets antithrombotic? diets enriched with either olive, rapeseed or sunflower oil affect postprandial factor VII differently. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:976-982.
- Larsen LH, Echwald SM, Sorensen TI, Andersen T, Wulff BS, Pedersen O. Prevalence of mutations and functional analyses of melanocortin 4 receptor variants identified among 750 men with juvenile-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):219-224.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288(5):H2031-2041.
- Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *British Medical Journal.* 1994;308:363-366.
- Le Stunff C, Le Bihan C, Schork NJ, Bougneres P. A common promoter variant of the leptin gene is associated with changes in the relationship between serum leptin and fat mass in obese girls. *Diabetes.* 2000;49(12):2196-2200.
- Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX, Cox B, Zhang H, Schoenfeld D. Prevention of fatal arrhythmias in high risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation.* 2005;112:2762-2768.
- Lear SA, Deng WQ, Paré G, Sulistyoningrum DC, Loos RJ, Devlin A. Associations of the FTO rs9939609 variant with discrete body fat depots and dietary intake in a multi-ethnic cohort. *Genet Res (Camb).* 2011, Dec;93(6):419-26.
- Lebow MD. Adult obesity therapy. Pergamon press. New York, 1989.
- Lee HJ, Kim IK, Kang JH, Ahn Y, Han BG, Lee JY, Song J. Effects of common FTO gene variants associated with BMI on dietary intake and physical activity in Koreans. *Clin Chim Acta.* 2010, Nov;411(21-22):1716-22.
- Legry V, Cottel D, Ferrières J, Arveiler D, Andrieux N, Bingham A, Wagner A, Ruidavets JB, Ducimetière P, Amouyel P, Meirhaeghe A. Effect of an FTO polymorphism on fat mass, obesity, and type 2 diabetes mellitus in the French MONICA Study. *Metabolism.* 2009, Jul;58(7):971-5.
- Lehman DM, Hunt KJ, Leach RJ et al. Haplotypes of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and its upstream region are associated with type 2 diabetes and age of onset in Mexican Americans. *Diabetes.* 2007;56:389-393.
- Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma). *The Journal of Biological Chemistry.* 1995;270(22):12953-12956.
- Lei HH, Chen MH, Yang WS, Chiu MC, Chen MC, Tai TY, Chuang LM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 Pro12Ala gene variant is strongly associated with larger body mass in the Taiwanese. *Metabolism* 2000;49(10):1267-1270.
- Leitzmann C. Vegetarian diets: what are the advantages?. *Forum Nutr.* 2005;(57):147-56.
- Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RK. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ.* 2008;337:a2931.

- Lepetit G, Amante A. À Chacun son végétarisme. En: *L'Alimentation végétarienne pratique*. Ed. Maloine. Paris, 1990. Págs:11-27.
- Li H, Wu Y, Loos RJ, Hu FB, Liu Y, Wang J, Yu Z, Lin X. Variants in the fat mass- and obesity-associated (FTO) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population. *Diabetes*. 2008, Jan;57(1):264-8.
- Li L, Ma XL, Ran JX. Genetic polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in Uygur, Kazak and Han subjects. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2008;35(2):187-191.
- Li M, Liu Y, Xu P, Ye M, Liu Y. Association of the rs9939609 polymorphism of FTO gene with overweight or obesity in Hazakh children. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2010, Dec;27(6):678-81.
- Li WD, Lee JH, Price RA. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 Pro12Ala mutation is associated with early onset extreme obesity and reduced fasting glucose. *Mol Genet Metab* 2000;70(2):159-161.
- Li WD, Reed DR, Lee JH, Xu W, Kilker RL, Sodam BR, Price RA. Sequence variants in the 5' flanking region of the leptin gene are associated with obesity in women. *Ann Hum Genet*. 1999;63(Pt 3):227-234.
- Li ZK, Tang H, Gong RR, Lin J, Gan CF, Huang X, Li RH, Fang DZ. No decrease of HDL cholesterol after 6 days of low fat and high carbohydrate diets in a young Chinese Han population. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2008, Jul;39(4):595-600.
- Licata AA, Bou E, Bartter FC, West F. Acute effects of dietary protein on calcium metabolism in patients with osteoporosis. *J Gerontol*. 1981, Jan;36(1):14-9.
- Lichtenstein AH, Van Horn J. Very low fat diets. *Circulation*. 1998;98:935-939.
- Liebowitz ST, Hoebel BG. Behavioral neuroscience and obesity. Bray GA, Bouchard C, eds. *Handbook of obesity*, 2ª edición. New York: Marcel Dekker;2004:301-7.
- Lindgren CM, et al. Genome-wide association scan meta-analysis identifies three loci influencing adiposity and fat distribution. *PLoS Genet*. 2009;5:e1000508.
- Lindi V, Schwab U, Loheranta A, Laakso M, Vessy B, Hermansen K, Storlien L, Riccardi G, Rivellese A, Matti JJ. Impact of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene on serum triacylglycerol response to n-3 fatty acid supplementation. *Molecular Genetics Metabolism*, 2003;79:52-60.
- Lissner L, Levitsky DA, Strupp BJ, Kalkwarf HJ, Roe DA. Dietary fat and the regulation of energy intake in human subjects. *Am J Clin Nutr*. 1987;46:886-892.
- Lithander FE, Keogh GF, Wang Y, Cooper GJ, Mulvey TB, Chan YK, McArdle BH, Poppitt SD. No evidence of an effect of alterations in dietary fatty acids on fasting adiponectin over 3 weeks. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:592-9.
- Liu G, Zhu H, Dong Y, Podolsky RH, Treiber FA, Snieder H. Influence of common variants in FTO and near INSIG2 and MC4R on growth curves for adiposity in African- and European-American youth. *Eur J Epidemiol*. 2011, Jun;26(6):463-73.
- Liu G, Zhu H, Lagou V, Gutin B, Barbeau P, Treiber FA, Dong Y, Snieder H. Common variants near melanocortin 4 receptor are associated with general and visceral adiposity in European- and African-American youth. *J Pediatr*. 2010, Apr;156(4):598-605.
- Liu G, Zhu H, Lagou V, Gutin B, Stallmann-Jorgensen IS, Treiber FA, Dong Y, Snieder H. FTO variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European- and African-American youth. *BMC Med Genet*. 2010, Apr;11:57.
- Liu HL, Lin YG, Wu J, Sun H, Gong ZC, Hu PC, Yin JY, Zhang W, Wang D, Zhou HH, Liu ZQ. Impact of genetic polymorphisms of leptin and TNF-alpha on rosiglitazone response in Chinese patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008, Jul;64(7):663-71.
- Liu J, Farmer SR. Regulating the balance between peroxisome proliferator-activated receptor (gamma) and (beta)-catenin signaling during adipogenesis: a glycogen synthase kinase 3-(beta) phosphorylation-defective mutant of (beta)-catenin inhibits expression of a subset of adipogenic genes. *J Biol Chem*. 2004;279:45020-7.
- Liu S, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Rosner B, Colditz G. Relations between changes in weight and development of obesity among middle-aged women. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:920-7.
- Liu Y, Liu Z, Song Y, Zhou D, Zhang D, Zhao T, Chen Z, Yu L, Yang Y, Feng G, Li J, Zhang J, Liu S, Zhang Z, He L, Xu H. Meta-analysis added power to identify variants in FTO associated with type 2 diabetes and obesity in the Asian population. *Obesity (Silver Spring)*. 2010, Aug;18(8):1619-24.
- Liu YJ, Rocha-Snachez SM, Liu PY. Tests of linkage and/or association of the LEPR gene polymorphisms with obesity phenotypes in Caucasian nuclear families. *Physiol Genomics*. 2004;17:101-106.
- Livak KJ, Flood SJ, Marmaro J, Giusti W, Deetz K. Oligonucleotides with fluorescent dyes at opposite ends provide a quenched probe system useful for detecting PCR product and nucleic acid hybridization. *PCR Methods Appl*. 1995, Jun;4(6):357-62.

- Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med.* 1999;106(6):642-649.
- Lombard Z, Crowther NJ, van der Merwe L, Pitamber P, Norris SA, Ramsay M. Appetite regulation genes are associated with body mass index in black South African adolescents: a genetic association study. *BMJ Open.* 2012, May 21;2(3).
- Loos RJ, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes rev.* 2008;9:246-250.
- Loos RJ, Bouchard C. Obesity--is it a genetic disorder?. *J Intern Med.* 2003;254(5):401-425.
- Loos RJ, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 2008;40:768-775.
- Loos RJF, Franks PW, Francis RW, Barroso I, Gribble FM, Savage DB, et al. TCF7L2 polymorphisms modulate proinsulin levels and β -cell function in a British European population. *Diabetes.* 2007;56:1943-7.
- López-Bermejo A, Petry CJ, Díaz M, et al. The association between the FTO gene and fat mass in humans develops by the postnatal age of two weeks. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1501-1505.
- López-Simón L, de Oya M, Lasunción MA, Riestra P, Benavente M, de Oya I, Cano B, Schoppen S, Garcés C. Genetic determinants of plasma HDL-cholesterol levels in prepubertal children. *Clin Chim Acta.* 2009, May;403(1-2):203-6.
- Lowell BB, Bachman ES. Beta-Adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity. *J Biol Chem.* 2003;278(32):29385-29388.
- Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK, Wareham NJ. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPAR γ locus. *Diabetes.* 2001, Mar;50(3):686-9.
- Luan J, Kerner B, Zhao JH, Loos RJ, Sharp SJ, Muthén BO, Wareham NJ. A multilevel linear mixed model of the association between candidate genes and weight and body mass index using the Framingham longitudinal family data. *BMC Proc.* 2009, Dec 15;3 Suppl 7:S115.
- Lubrano-Berthelie C, Dubern B, Lacorte JM, Picard F, Shapiro a, Zhang S, Bertrais S, Hercheg S, Bsdevant A, Clement K, Vaisse C. Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1811-1818.
- Luengo-Fernández E, Ordoñez-Rubio B, Bergua-Martínez C. Obesidad, dislipemia y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol.* 2005;5(Supl):21D-29D.
- Lukacs K, Hosszúfalusi 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, Mar;55(3):689-93.
- Luo Y, Wang H, Han X, Ren Q, Wang F, Zhang X, et al. Metaanalysis of the association between SNPs in TCF7L2 and type 2 diabetes in East Asian population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;355:241-50.
- Lusis AJ, Weinreb A, Drake TA. Genetics of atherosclerosis. Topol EJ, editor. *Textbook of cardiovascular medicine.* Philadelphia: Lippincot-Raven, 1998. Págs: 389-496.
- Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;20:2220-32.
- Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2007;117:2155-63.
- MacKenzie RG. Obesity-associated mutations in the human melanocortin-4 receptor gene. *Peptides.* 2006 Feb;27(2):395-403. Epub 2005 Nov 4.
- Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard DM et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:179-87.
- Maeda N, Takahashi M, Fumahashi T, et al. PPAR- γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001;50:2094-9.
- Mahatma K. "Gandhi; sus propuestas sobre la medicina, la salud y la sexualidad". Ed. Amat. Barcelona 2005. Pág 143-148.
- Mahon AK, Flynn MG, Stewart LK, McFarlin BK, Iglay HB, Mattes RD, Lyle RM, Considine RV, Campbell WW. Protein intake during energy restriction: effects on body composition and markers of metabolic and cardiovascular health in postmenopausal women. *J Am Coll Nutr.* 2007, April;26(2):182-189.
- Malecki MT, Frey J, Klupa T. The Pro12Ala polymorphism of PPAR γ 2 gene and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2003; 62(2):105-111.
- Mammès O, Aubert R, Betoulle D, Pean F, Herbeth B, Visvikis S, Siest G, Fumeron F. LEPR gene polymorphisms: associations with overweight, fat mass and response to diet in women. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(5):398-404.

- Mammès O, Betoulle D, Aubert R, Giraud V, Tuzet S, Petiet A, Colas-Linhart N, Fumeron F. Novel polymorphisms in the 5' region of the LEP gene: association with leptin levels and response to low-calorie diet in human obesity. *Diabetes*. 1998;47(3):487-489.
- Mammès O, Betoulle D, Aubert R, Herbeth B, Siest G, Fumeron F. Association of the G-2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight. *Ann Hum Genet*. 2000;64(Pt 5):391-394.
- Mancini FP, Vaccaro O, Sabatino L. Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 is not associated with type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48(7):1466-1468.
- Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*. 1995;83(6):835-839, 1995.
- Mangge H, Renner W, Almer G, Weghuber D, Möller R, Horejsi R. Rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene and trunk obesity in adolescents. *J Obes*. 2011;2011:186368.
- Mani A, Radhakrishnan J, Wang H et al. RLP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. 2007;315:1278-1282.
- Mann NJ, Li D, Sinclair AJ, Dudman NP, Guo XW, Elsworth GR, Wilson AK, Kelly FD. The effect of diet on plasma homocysteine concentrations in healthy male subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999;53:895-899.
- Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:328-35.
- Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med*. 1999;130:871-881.
- Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, di Gregorio D, di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininnì N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi K, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzioni. *Circulation*. 2002;105:1897-1903.
- Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B, et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation*. 2000;101:2247-51.
- Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(11):1407-1433.
- Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol*. 2009;32:365-372.
- Marín RM, Portillo JL. La salud de las personas mayores en la Comunidad Valenciana. Importancia del ejercicio físico. *Viure en Salut*. 1995;29:13.
- Markovic TP, Campbell LV, Balasubramanian S, Jenkins AB, fleury LA, Simons LA, et al. Beneficial effect on average lipid levels from energy restriction and fat loss in obese individual with or without type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:695-700.
- Martí A, Corbalan MS, Forga L, Martínez JA, Hinney A, Hebebrand J. A novel nonsense mutation in the melanocortin-4 receptor associated with obesity in a Spanish population. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(3):385-388.
- Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54(2):218-231.
- Marvelle AF, Lange LA, Qin L, Adair LS, Mohlke KL. Association of FTO with obesity-related traits in the Cebu Longitudinal Health and Nutrition Survey (CLHNS) Cohort. *Diabetes*. 2008, Jul;57(7):1987-91.
- Masana L, Camprubí M, Sardá P. The mediterranean-type diet: Is there a need for further modification?. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:886-889.
- Massey LK. Dietary animal and plant protein and human bone health: a whole foods approach. *J Nutr*. 2003, Mar;133(3):862S-865S.
- Masson LF, McNeill G, Avenell A. Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1098-1111.
- Masson S, Gori F, Laini R, Milani V, Flyvbjerg A, Frystyk J, Crociati L, Pietri S, Vago T, Barlera S, Maggioni AP, Tognoni G, Tavazzi L, Omland T, Franzosi MG. Adiponectin in chronic heart failure: influence of diabetes and genetic variants. *European Journal of Clinical Investigation*. 2011;41:1330-1338.
- Mataix J. Nutrición y Alimentación Humana. Ed. Ergon, Madrid, 2009, Tomo I, pág 93-94, 217, 221, 881.
- Matsuo T, Nakata Y, Murotake Y, Hotta K, Tanaka K. Effects of FTO genotype on weight loss and metabolic risk factors in response to calorie restriction among Japanese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2012, May;20(5):1122-6.

- Matsuoka N, Ogawa Y, Hosoda K, Matsuda J, Masuzaki H, Miyawaki T, Azuma N, Natsui K, Nishimura H, Yoshimasa Y, Nishi S, Thompson DB, Nakao K. Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity. *Diabetologia*. 1997;40(10):1204-1210.
- Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH. Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(9):1179-1185.
- Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH. Effects of a PPAR γ gene variant on obesity characteristics in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007;40(7):927-932.
- Mayans S, Lackovic K, Lindgren P, Ruikka K, Agren A, Eliason M, Holmberg D. TCF7L2 polymorphisms are associated with type 2 diabetes in northern Sweden. *Eur J Hum Genet*. 2007;15:342-346.
- McCaffery JM, Jablonski KA, Franks PW, Dagogo-Jack S, Wing RR, Knowler WC, Delahanty L, Dabelea D, Hamman R, Shuldiner AR, Florez JC; Diabetes Prevention Program Research Group. TCF7L2 polymorphism, weight loss and proinsulin:insulin ratio in the diabetes prevention program. *PLoS One*. 2011;6(7):e21518.
- McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, Chabra S, Eagleson CA, Helm KD, Yoo R, Chang RJ, Foster CM, Caprio S, Marshall JC. Obesity and Sex Steroid Changes Across Puberty: Evidence for Marked Hyperandrogenemia in Pre- and Early Pubertal Obese Girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):430-436.
- Meckling KA, O'Sullivan C, Saari D. Comparison of a low-fat diet to a low-carbohydrate diet on weight loss, body composition, and risk factors for diabetes and cardiovascular disease in free-living, over-weight men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2717-23.
- Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Auwerx J, Deeb SS, Amouyel P. Impact of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma2 Pro12Ala polymorphism on adiposity, lipids and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(2):195-199.
- Meirhaeghe A, Tanck MWT, Fajas L. Study of a new PPAR.2 promoter polymorphism and haplotype analysis in a French population. *Molecular Genetics and Metabolism*.2005;85(2):140-148.
- Meksawan K, Pendergast DR, Leddy JJ, Mason M, Horvath PJ, Awad AB. Effect of low and high fat diets on nutrient intakes and selected cardiovascular risk factors in sedentary men and women. *J Am Coll Nutr*. 2004 Apr;23(2):131-40.
- Melzer D, Murray A, Hurst AJ, Weedon MN, Bandinelli S, Corsi AM, Ferrucci L, Paolisso G, Guralnik JM, et al. Effects of the diabetes linked TCF7L2 polymorphism in a representative older population. *BMC med*. 2006;4:34.
- Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, Manson JE, De Vivo I, Willett WC, Hunter DJ. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet*. 2003, Nov;12(22):2923-9.
- Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE. Prospective study of the association between the proline to alanine codon 12 polymorphism in the PPAR γ gene and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2915-2917.
- Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoprotein. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-919.
- Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009;169:659-669.
- Menzaghi C et al. A hapotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*. 2002;51(7):2306-12.
- Menzaghi C, Salvemini L, Paroni G, De Bonis C, Mangiacotti D, Fini G, Doria A, Di Paola R, Trischitta V. Circulating high molecular weight adiponectin isoform is heritable and shares a common genetic background with insulin resistance in nondiabetic White Caucasians from Italy: evidence from a family-based study. *J Intern Med*. 2010; 267:287-294.
- Menzaghi C, Trischitta V, Doria A. Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2007;56:1198-1209.
- Mergen M, Mergen H, Ozata M, Oner R, Oner C. A novel melanocortin 4 receptor (MC4R) gene mutation associated with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3448.
- Mérien D, Las fuentes de la alimentación humana. Ed. Puertas Abiertas. Palma de Mallorca, 1992. Pág 54.
- Mérien D. Ayuno y Salud, el método suave de las etapas. Ed. Puertas Abiertas. Palma de Mallorca, 1985. Pág: 3-5.
- Mérien D. Los Fundamentos de la Higiene Vital. Ed. Puertas Abiertas. Palma de Mallorca, 1993. Pág: 9-10, 13-14.
- Meshkani R, Taghikhani M, Larijani B. Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2(PPAR γ -2) gene is associated with greater insulin sensitivity and decreased risk of type 2 diabetes in an Iranian population. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2007; 45(4):477-482.

- Mezzano D, Kosiel K, Martinez C, Cuevas A, Panes O, Aranda E, Strobel P, Perez DD, Pereira J, Rozowski J, Leighton F. Cardiovascular risk factors in vegetarians. Normalization of hyperhomocysteinemia with vitamina B(12) and reduction of platelet aggregation with n-3 fatty acids. *Thrombosis Research*. 2000;100:153-160.
- Michael LF, Wu Z, Cheatham B. Restoration of insulin-sensitive glucose transporter gene expression in muscle cells by the transcriptional coactivator PGC-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:3820-3825.
- Michels K, Sacks F. Trans fatty acids in european margarines. *N Engl J Med*. 1995;332:541-542.
- Michels KB, Solomon CG, Hu FB, Rosner BA, Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1752-1758.
- Micó L. Women in Innovations, Justificació I objectius. *Viure en Salut*. 2010;84:6-7.
- Milewicz A, Tworowska-Bardzińska U, Dunajska K, Jędrzejuk D, Lwów F. Relationship of PPARgamma2 polymorphism with obesity and metabolic syndrome in postmenopausal Polish women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009, Nov;117(10):628-32.
- Millet P, Guillard JC, Fuchs F, Klepping J. Nutrient intake and vitamin status of healthy French vegetarian and nonvegetarians. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:718-727.
- Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. 1989;64:598-604.
- Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Dietary habits and breast cancer incidence among Seventh-day Adventists. *Cancer*. 1989;64:582-590.
- Miraglia Del Giudice E, Cirillo G, Nigro V, Santoro N, D'Urso L, Raimondo P, Cozzolino D, Scafato D, Perrone L. Low frequency of melanocortin-4 receptor (MC4R) mutations in a Mediterranean population with early-onset obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(5):647-651.
- Mirzaei H, Akrami SM, Golmohammadi T, Doosti M, Heshmat R, Nakhjavani M, Amiri P. Polymorphism of Pro12Ala in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene in Iranian diabetic and obese subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009, Oct;7(5):453-8.
- Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, Tomoike H, Morisaki H, Morisaki T. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res*. 2008, Jun;31(6):1069-77.
- Moffett SP, Feingold E, Barmada MM. The C161T polymorphism in peroxisome proliferator activated receptor gamma, but not P12A, is associated with insulin resistance in Hispanic and non-Hispanic white women: evidence for another functional variant in peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2005;54(11):1552-1556.
- Mohrschladt MF, van der Sman-de Beer F, Hofman MK, van der Krabben M, Westendorp RG, Smelt AH. TaqIB polymorphism in CETP gene: the influence on incidence of cardiovascular disease in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Hum Genet*. 2005, Jul;13(7):877-82.
- Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Educational level, relative body weight, and changes in their association over 10 years: an international perspective from the WHO MONICA Project. *Am J Public Health*. 2000;90(8):1260-1268.
- Moldes M, Zuo Y, Morrison RF, Silva D, Park BH, Liu J, Farmer SR. Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma suppresses Wnt/beta-catenin signaling during adipogenesis. *Biochem J*. 2003;376:607-13.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheatham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387(6636):903-908.
- Moon MK, Cho YM, Jung HS. Genetic polymorphisms in peroxisome proliferator activated receptor γ are associated with type 2 diabetes mellitus and obesity in the Korean population. *Diabetic Medicine*. 2005;22(9):1161-1166.
- Morandi A, Maffei S, Lobbens S, Bouatia-Naji N, Heude B, Pinelli L, Meyre D, Froguel P. Early detrimental metabolic outcomes of rs17300539-A allele of ADIPOQ gene despite higher adiponectinemia. *Obesity (Silver Spring)*. 2010, Jul;18(7):1469-73.
- Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Seino S, Yokoi N, Takeda J, Inoue I, Seino Y, Yasuda K, Hanafusa T, Yamagata K, Awata T, Kadowaki T, Hara K, Yamada N, Gotoda T, Iwasaki N, Iwamoto Y, Sanke T, Nanjo K, Oka Y, Matsutani A, Maeda E, Kasuga M. The Pro12Ala substitution in PPARgamma is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001;50:891-894.
- Mori Y, Kim-Motoyama H, Katakura T. Effect of the Pro12Ala variant of the human peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene on adiposity, fat distribution, and insulin sensitivity in Japanese men. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1998;251(1):195-198.

- Mori Y, Otabe S, Dina C, et al. Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q and 20q and identifies two new candidate loci on 7p and 11p. *Diabetes*. 2002;51:1247-55.
- Morini E, Tassi V, Capponi D, Ludovico O, Dallapiccola B, Trischitta V, Prudente S. Interaction between PPARgamma2 variants and gender on the modulation of body weight. *Obesity (Silver Spring)*. 2008, Jun;16(6):1467-70.
- Mtiraoui N, Ezzidi I, Turki A, Chaieb A, Mahjoub T, Almawi WY. Single-nucleotide polymorphisms and haplotypes in the adiponectin gene contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in Tunisian Arabs. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Aug;97(2):290-7.
- Müller TD, Hinney A, Scherag A, Nguyen TT, Schreiner F, Schäfer H, Hebebrand J, Roth CL, Reinehr T. 'Fat mass and obesity associated' gene (FTO): no significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. *BMC Med Genet*. 2008, Sep;9:85.
- Mulholland DJ, Dedhar S, Coetzee GA, Nelson CC. Interaction of nuclear receptors with the Wnt/beta-catenin/Tcf signalling axis: Wnt you like know?. *Endocr Rev*. 2005;26:898-915.
- Muller YL, Bogardus C, Pedersen O, Baier L. A Gly482Ser missense mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 is associated with altered lipid oxidation and early insulin secretion in Pima Indians. *Diabetes*. 2003, Mar;52(3):895-8.
- Murphy JE, Zhou S, Geese K, Williams LT, Escobedo JA, Dwarki VJ. Long-term correction of obesity and diabetes in genetically obese mice by a single intramuscular injection of recombinant adeno-associated virus encoding mouse leptin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:13921-13926.
- Murugesan D, Arunachalam T, Ramamurthy V, Subramanian S. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore. *Indian J Hum Genet*. 2010, May;16(2):72-7.
- Nagano M, Yamashita S, Hirano K, Takano M, Maruyama T, Ishihara M, Sagehashi Y, Kujiraoka T, Tanaka K, Hattori H, Sakai N, Nakajima N, Egashira T, Matsuzawa Y. Molecular mechanisms of cholesteryl ester transfer protein deficiency in Japanese. *J Atheroscler Thromb*. 2004;11(3):110-21.
- Namvaran F, Azarpira N, Rahimi-Moghaddam P, Dabbaghmanesh MH. Polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) Pro12Ala in the Iranian population: relation with insulin resistance and response to treatment with pioglitazone in type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2011, Dec 5;671(1-3):1-6.
- Namvaran F, Rahimi-Moghaddam P, Azarpira N. Genotyping of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma) polymorphism (Pro12Ala) in Iranian population. *J Res Med Sci*. 2011, Mar;16(3):291-6.
- National Centre for Biotechnology Information, en: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>
- National Obesity forum. Guidelines on management of adult. Obesity and overweight in Primary Care. 2005. En: www.nationalobesityforum.org.uk
- Navab M, Ananthramiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Hama S, Hogg G, Bachini E, Grijalva VR, Wagner AC, Shaposhnik Z, Fogelman AM. The double jeopardy of HDL. *Ann Med*. 2005;37:173-178.
- Nelson TL, Fingerlin TE, Moss L, Barmada MM, Ferrell RE, Norris JM. The PPARgamma Pro12Ala polymorphism is not associated with body mass index or waist circumference among Hispanics from Colorado. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(3):252-7.
- Nelson TL, Fingerlin TE, Moss L, Barmada MM, Ferrell RE, Norris JM. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha gene (PGC-1alpha) is not associated with type 2 diabetes mellitus or body mass index among Hispanic and non Hispanic Whites from Colorado. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115(4):268-275.
- Nelson WJ, Nusse R. Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways. *Science*. 2004;303:1483-1487.
- Nettleton JA, Steffen LM, Ballantyne CM, Boerwinkle E, Folsom AR. Associations between HDL-cholesterol and polymorphisms in hepatic lipase and lipoprotein lipase genes are modified by dietary fat intake in African American and White adults. *Atherosclerosis*. 2007, Oct;194(2):e131-40.
- New SA. Do vegetarians have a normal bone mass? *Osteoporosis International*. 2004;15:679-688.
- Newby P, Muller D, Hallfrisch J, Qiao N, Andres R, Tucker K. Dietary patterns and changes in body mass index and waist circumference in adults. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1417-25.
- Newby PK, Tucker KL, Wolk A. Risk of overweight and obesity among semivegetarian, lactovegetarian, and vegan women. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:1267-74.
- Newby PK, Tucker KL. Empirically derived eating patterns using factor or cluster analysis: a review. *Nutr Rev*. 2004;62:177-203.

- Nicklas BJ, van Rossum EFC, Berman DM, Ryan AS, Dennis KE, Shuldiner AR. Genetic variation in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene (Pro12Ala) affects metabolic responses to weight loss and subsequent weight regain. *Diabetes*. 2001;50(9): 2172–2176.
- Nitz I, Ewert A, Klapper M, Döring F. Analysis of PGC-1 α variants Gly482Ser and Thr612Met concerning their PPAR γ 2-coactivation function. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007, Feb;353(2):481-6.
- Nobuyuki K, Takehiro S, Yoshiyuki H, Kaoru A, Takashi K, Akio S, Toshimasa O, Tetsuro K, Masato T. Effects of a 4-week 70% high carbohydrate/15% low fat diet on glucose tolerance and on lipid profiles. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2004;64:11-18.
- Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A, Milesi G, Cesana BM, Gheorghide M, Dei Cas L. n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective randomized study. *Circulation*. 2011;124:1100-1106.
- Noone E, Roche HM, Black I, Tully AM, Gibney MJ. Effect of postprandial lipaemia and Taq1B polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene on CETP mass, activity, associated lipoproteins and plasma lipids. *Br J Nutr*. 2000;84:203-20.
- Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97:906-916.
- Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):285-293.
- Nunez GR. Culture, demographics, and critical care issues: an overview. *Crit Care Clin*. 2003;19:619-639.
- O'Brien KD, Brehm BJ, Seeley RJ, Bean J, Wener MH, Daniels S, et al. Diet-induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid A and C-reactive protein independent of dietary macronutrient composition in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2244-9.
- Oberkofler H, Esterbauer H, Linneer V, Strosberg A, Krempler F, Patsch W. Peroxisome Proliferator-activated receptor (PPAR)- γ coactivator-1 recruitment regulates PPAR subtype specificity. *Journal of Biological Chemistry*. 2002; 277:16750-16757.
- Ochoa MC, Martí A, Azcona C. Gene-gene interaction between PPAR γ 2 and ADRB3 increases obesity risk in children and adolescents. *International Journal of Obesity*. 2004;28(3):S37–S41.
- Ochoa MC, Martí A, Martínez JA. Estudios sobre la obesidad en genes candidatos. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(14):542-551.
- Odegaard JI, Ricardo-González RR, Goforth MH, Morel CR, V. Subramanian V, Mukundan L. Macrophage specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*. 2007;447(7148):1116–1120.
- Ohashi J, Naka I, Kimura R, Natsuhara K, Yamauchi T, Furusawa T, Nakazawa M, Ataka Y, Patarapotikul J, Nuchnoi P, Tokunaga K, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ohtsuka R. FTO polymorphisms in oceanic populations. *J Hum Genet*. 2007;52(12):1031-5.
- Okada T, Ohzeki T, Nakagawa Y, Sugihara S, Arisaka O. Study Group of Pediatric Obesity and Its related Metabolism. Impact of leptin and leptin-receptor gene polymorphisms on serum lipids in Japanese obese children. *Acta Paediatr*. 2010, Aug;99(8):1213-7.
- Okamoto Y, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*. 2000;32(2):47-50.
- Okuda M, Hinoda Y, Okayama N, Suehiro Y, Shirabe K, Sasaki S, Kunitsugu I, Yoshitake N, Hobara T. Association between the FTO gene and overweight in Japanese children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2011, Aug;12(5):494-500.
- Olefsky JM. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000;106(4):467–472.
- Oliveira CS, Saddi-Rosa P, Crispim F, Canani LH, Gerchman F, Giuffrida FM, Vieira JG, Velho G, Reis AF. Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic Brazilian subjects. *J Diabetes Complications*. 2012, Mar;26(2):94-8.
- OMS, 2008: en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/inex.html> (consultado: agosto 2012).
- Ordovás JM, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Couture P, Coltell O, Wilson PW, Schaefer EJ, Tucker KL. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation*. 2002;106:2315-2321.
- Ordovás JM, Corella D. Nutritional Genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:71-118.

- Ordovás JM, Cupples LA, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martínez A, Lahoz C, Coltell O, Wilson PWF, Schaefer EJ. Association of cholesteryl ester transfer protein Taq1B polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1323-1329.
- Ordovás JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol* 2004;15(2):101-108.
- Ordovás JM, Peterson JP, Santaniello P, Cohn JS, Wilson PW, Schaefer EJ. Enzyme linked immunosorbent assay for human apolipoprotein B. *J Lipid Res* 1987;28(10):1216-1224.
- Orita M, Suzuki Y, Sekiya T, Hayashi K. Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphisms using the Polymerase Chain Reaction. *Genomics.* 1989;5:874-879.
- Orkunoglu-Suer FE, Harmon BT, Gordish-Dressman H, Clarkson PM, Thompson PD, Angelopoulos TJ, Gordon PM, Hubal MJ, Moyna NM, Pescatello LS, Visich PS, Zoeller RF, Hoffman EP, Devaney JM. MC4R variant is associated with BMI but not response to resistance training in young females. *Obesity (Silver Spring).* 2011, Mar;19(3):662-6.
- Oshawa G. *Zen Macro Biotics: The art of rejuvenation and longevity.* George Oshawa Macrobiotic Foundation, 1995.
- Ottman R. Gene-environment interaction. Definitions and study designs. *Prev Med.* 1996;25:764.
- Pais P, Pogue J, Gerstein H, Zachariah E, Savitha D, Jayprakash S, Nayak PR, Yusuf S. Risk factors for acute myocardial infarction in Indians: a case control study. *Lancet.* 1996;348:358-363.
- Pajvan UB, Du X, Combs TP et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem.* 2003;278:9073-85.
- Palou A, Bonet ML, Picó C, Rodríguez AM. Nutrigenómica y obesidad. *Rev Med Univ Navarra.* 2004;48(2):36-48.
- Palou A, Bonet ML, Picó C, Serra F. Nutrientes, genes y obesidad. Miján A, ed. *Nutrición y metabolismo en trastornos de la conducta alimentaria.* Barcelona: Glosa, 2004;191-211.
- Palou A, Picó C, Bonet ML, Oliver P. The uncoupling protein, thermogenin. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30(1):7-11.
- Palou A, Picó C, Bonet ML. *Avances en obesidad. Avances en nutrición SENBA 2003. Edición sanitaria.* Madrid, 2004.
- Palou A, Picó C, Bonet ML. Food safety and functional foods in the European Union: obesity as a paradigmatic example for novel food development. *Nutr Rev.* 2004;62(7 Pt 2):S169-181.
- Palou A, Serra F, Bonet ML, Picó C. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. *Eur J Nutr.* 2000;39(4):127-144.
- Pamplona Roger J. *Enciclopedia de los Alimentos.* Editorial Safeliz. Madrid, 2007, Tomo 1, pág. 23.
- Pan SL, Wang F, Lu ZP, Liu CW, Hu CY, Luo H, Peng JH, Luo XQ, Pang GF, Lu SH, Wu HY, Huang LJ, Yin RX. Cholesteryl ester transfer protein Taq1B polymorphism and its association with serum lipid levels and longevity in Chinese Bama Zhuang population. *Lipids Health Dis.* 2012, Feb;11:26.
- Papadopoulou S, Edlund H. Attenuated Wnt signaling perturbs pancreatic growth but not pancreatic function. *Diabetes.* 2005;54:2844-51.
- Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005;162(2):101-114.
- Parillo M, Rivellese AA, Ciardullo AV, et al. A high-monounsaturated-fat/low carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metab Clin Exp.* 1992;41:1373-1378.
- Parra EJ, Cameron E, Simmonds L et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clin Genet.* 2007;71:359-366.
- Passaro A, Dalla Nora E, Marcello C, Di Vece F, Morieri ML, Sanz JM, Bosi C, Fellin R, Zuliani G. PPAR γ Pro12Ala and ACE ID polymorphisms are associated with BMI and fat distribution, but not metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2011, Dec;10:112.
- Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S, Miyazaki Y. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: potential role of PGC1 and NRF1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:8466-8471.
- Peeters A, Beckers S, Verrijken A, et al. Variants in the FTO gene are associated with common obesity in the Belgian population. *Mol Genet Metab.* 2008;93:481-4.
- Peeters PH, Keinan-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DB. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2003;77:171-183.
- Pereira JL, Garcia-Luna PP. Costes económicos de la obesidad. *Rev Esp Obes.* 2005;3:11-12.

- Pérez de los Cobos JC. Sociedad Española de Toxicomanías. Tratado SET de trastornos adictivos. Ed. Panamericana S.A., Madrid, 2006, Pág:337-340.
- Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Ordovás JM, Bellido C, Marín C, Gómez P, Paniagua JA, Moreno JA, Fuentes F, et al. Postprandial lipemia is modified by the presence of the polymorphism present in the exón 1 variant in the SR-B1 gene locus. *J Mol Endocrinol.* 2004;32:237-45.
- Perona JS, Covas MI, Fitó M, Cabello-Moruno R, Aros F, Corella D, Ros E, García M, Estruch R, Martínez-Gonzalez MA, Ruiz-Gutiérrez V. Reduction in systemic and VLDL triacylglycerol concentration after a 3-month Mediterranean-style diet in high-cardiovascular-risk subjects. *J Nutr Biochem.* 2010, Sep;21(9):892-8.
- Petrone A, Zavarella S, Caiazzo A, et al. The promoter region of the adiponectin gene is a determinant in modulating insulin sensitivity in childhood obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14:1498-504.
- 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 CM, Kesse-Guyot E, McManus R, Hercberg S, Lairon D, Planells R, Roche HM. High dietary saturated fat intake accentuates obesity risk associated with the fat mass and obesity-associated gene in adults. *J Nutr.* 2012, May;142(5):824-31.
- Phillips F, Hackett A, Billington D, Stratton G. Effects of changing from a mixed to self-selected vegetarian diet on anthropometric measurements in UK adults. *J Hum Nutr Diet.* 2004;17:249-255.
- Pietinen P, Ascherio A, Korkonen P, et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men: the Alpha Tocopherol, beta-carotene Cancer Preventive Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:876-887.
- Pisabarro RE, Sanguinetti C, Stoll M, Prendez D. High incidence of type 2 diabetes in peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 Pro12Ala carriers exposed to a high chronic intake of trans fatty acids and saturated fatty acids. *Diabetes Care.* 2004;27(9):2251-2252.
- Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Guerne G, Bergmann MM, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Van Gulpen B, Palmqvist R, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Ferrari P, Kaaks R, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(13):920-931.
- Pizzuti A, Frittitta L, Argiolas A. A polymorphism (K121Q) of the human glycoprotein PC-1 gene coding region is strongly associated with insulin resistance. *Diabetes.* 1999;48(9):1881-1884.
- Plan Integral de Cardiopatía Isquémica (PICI), Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003.
- Planas M, Pérez C. Evaluación clínica del estado nutricional. En: *Nutrición y dietética clínica (1ª Ed)*. Ed: Masson. Barcelona, 2000.
- Plaza I, et al. Control de la Colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:815-837.
- Poirier O, Nicaud V, Cambien F, Tiret L. The Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene is not associated with postprandial responses to glucose or fat tolerance tests in young healthy subjects: the European Atherosclerosis Research Study II. *J Mol Med.* 2000;78(6):346-351.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006;113(6):898-918.
- Pollard SFL, et al. Factors affecting food choice in relation to fruit and vegetable intake: a review. *Nutrition Research Reviews.* December, 2002;15(2):373-387.
- Pollex RL, Mamakeesick M, Zinman B, Harris SB, Hegele RA, Hanley AJG. Peroxisome proliferator activated receptor γ polymorphism Pro12Ala is associated with nephropathy in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 2007;21(3):166-171.
- Populaire C et al. Does the -1377 promoter variant of APM1 gene contribute to the genetic risk for type 2 diabetes mellitus in Japanese families? *Diabetologia.* 2003;46(3):443-5.
- Portillo MP, Serra F, Simon E, del Barrio AS, Palou A. Energy restriction with high-fat diet enriched with coconut oil gives higher UCP1 and lower white fat in rats. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22(10):974-979.

- Portolés O, Sorli JV, Francés F, Coltell O, Gonzalez JI, Saiz C, Corella D. Effect of genetic variation in the leptin gene promoter and the leptin receptor gene on obesity risk in a population-based case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(8):605-612.
- Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73(7):460-468.
- Poulsen P, Andersen G, Fenger M. Impact of two common polymorphisms in the PPAR γ gene on glucose tolerance and plasma insulin profiles in monozygotic and dizygotic twins: thrifty genotype, thrifty phenotype, or both?. *Diabetes.* 2003;52(1):194-198.
- Prakash J, Srivastava N, Awasthi S, Agarwal C, Natu S, Rajpal N, Mittal B. Association of PPAR- γ gene polymorphisms with obesity and obesity-associated phenotypes in north indian population. *Am J Hum Biol.* 2012, Jul;24(4):454-9.
- Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell.* 1998;92: 829-839.
- Purnell JQ, Brunzell JD. The central role of dietary fat, not carbohydrate, in the insulin resistance syndrome (review). *Curr Opin Lipidol.* 1997; 8:17-22.
- Purnell JQ, Kahn SE, Albers JJ, Nevin DN, Brunzell JD, Schwartz RS. Effect of weight loss with reduction of intra-abdominal fat on lipid metabolism in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):977-982.
- Qi L et al. The +276 polymorphism of the APM1 gene, plasma adiponectin concentration, and cardiovascular risk in diabetic men. *Diabetes.* 2005;54(5):1607-10.
- 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, Nov;57(11):3145-51.
- Qi L, Kraft P, Hunter DJ, Hu FB. The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. *Hum Mol Genet.* 2008, Nov 15;17(22):3502-8.
- Quinton ND, Lee AJ, Ross RJ, Eastell R, Blakemore AI. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Hum Genet.* 2001;108(3):233-236.
- Radha V, Vimalaswaran KS, Babu HNS. Role of genetic polymorphism peroxisome proliferator activated receptor- γ 2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in South-Asian and Caucasian subjects: evidence for heterogeneity. *Diabetes Care.* 2006;29(5):1046-1051.
- Ragin CC, Dallal C, Okobia M, Modugno F, Chen J, Garte S, Taioli E. Leptin levels and leptin receptor polymorphism frequency in healthy populations. *Infect Agent Cancer.* 2009, Feb;4(1):S13.
- Raith MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS, McClelland J, Cook J, Macmurdy K, Swenson R, Connor SL, Gerhard G, Kraemer DF, Oseran D, Marchant C, Calhoun D, Shnider R, McAnulty J. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293:2884-2891.
- Ranjith N, Pegoraro RJ, Shanmugam R. Obesity-associated genetic variants in young Asian Indians with the metabolic syndrome and myocardial infarction. *Cardiovasc J Afr.* 2011, Jan-Feb;22(1):25-30.
- Rankinen T, Perusse L, Weisnagel SJ, Snyder EE, Chagnon YC, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes Res.* 2002;10(3):196-243.
- Rao DN, Ganesh B, Desai PB. Role of reproductive factors in breast cancer in a low-risk area: a case-control study. 1994;70:129-132.
- Rasin AM, Shlykova OA, Gorbis IM, Smirnova IP, Petrushov AV, Rasin MS. Frequency of the Pro 12Ala polymorphism of PPAR γ 2 gene in Ukrainian population and its possible role in development of metabolic syndrome. *Tsitol Genet.* 2007, Sep-Oct;41(5):43-7.
- Rauch B, Shiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation.* 2010;122:2152-2159.
- Rauma AL, Mykkänen H. Antioxidant status in vegetarians versus omnivores. *Nutrition.* 2000;16:111-9.
- Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M, Fernández-Crehuet J, Marti A. A 3-year intervention with a Mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in FTO and body weight changes. *Int J Obes (Lond).* 2010, Feb;34(2):266-72.

- Razquin C, Martínez JA, Martínez-González MA, Corella D, Santos JM, Martí A. The Mediterranean diet protects against waist circumference enlargement in 12Ala carriers for the PPARgamma gene: 2 years' follow-up of 774 subjects at high cardiovascular risk. *Br J Nutr.* 2009, Sep;102(5):672-9.
- Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK, Alfonso A, Smith SR, Ravussin E. Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):865-872.
- Rees SD, Islam M, Hydrie MZ, Chaudhary B, Bellary S, Hashmi S, O'Hare JP, Kumar S, Sanghera DK, Chaturvedi N, Barnett AH, Shera AS, Weedon MN, Basit A, Frayling TM, Kelly MA, Jafar TH. An FTO variant is associated with Type 2 diabetes in South Asian populations after accounting for body mass index and waist circumference. *Diabet Med.* 2011, Jun;28(6):673-80.
- Refsum H, Yajnik CS, Gadkari M, Schneede J, Vollset SE, Orning L, Guttormsen AB, Joglekar A, Sayyad MG, Ulvik A, Ueland PM. Hyperhomocysteinemia and elevated methylmalonic acid indicate a high prevalence of cobalamin deficiency in Asian Indians. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2001;74:233-341.
- Reinehr T, Hinney A, Toschke AM, Hebebrand J. Aggravating effect of INSIG2 and FTO on overweight reduction in a one-year lifestyle intervention. *Arch Dis Child.* 2009, Dec;94(12):965-7.
- Rendo T, Moleres A, Martí Del Moral A. Effects of the FTO gene on lifestyle intervention studies in children. *Obes Facts.* 2009;2(6):393-9.
- Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet.* 2004;363:346-353.
- Resnicow K, Barone J, Engle A, Miller S, Haley NJ, Fleming D, Wynder E. Diet and serum lipids in vegan vegetarians: a model for risk reduction. *J Am Diet Assoc.* 1991;91:447-453.
- Rial E, González-Barroso M, Fleury C, Iturrizaga S, Sanchis D, Jiménez-Jiménez J, Ricquier D, Gubern M, Bouillaud F. Retinoids activate proton transport by the uncoupling proteins UCP1 and UCP2. *EMBO J.* 1999;18(21):5827-5833.
- Ricquier D, Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J.* 2000;345 Pt 2:161-179.
- Riestra P, García-Anguita A, Schoppen S, López-Simón L, De Oya M, Garcés C. Sex-specific association between leptin receptor polymorphisms and leptin levels and BMI in healthy adolescents. *Acta Paediatr.* 2010, Oct;99(10):1527-30.
- Riestra P, García-Anguita A, Vitorro E, Schoppen S, de Oya M, Garcés C. Influence of the leptin G-2548A polymorphism on leptin levels and anthropometric measurements in healthy Spanish adolescents. *Ann Hum Genet.* 2010, Jul;74(4):335-9.
- Roberts CK, Chen AK, Barnard J. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis.* 2007;191:98-106.
- Roberts CK, Ng C, Hama S, Eliseo AJ, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on inflammatory/anti-inflammatory properties of HDL in overweight/obese men with cardiovascular risk factors. *J Appl Physiol.* 2006;101:1727-1732.
- Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation.* 2002;106:2530-2532.
- Roberts CK, Won D, Pruthi S, Durtovic S, Sindhu RK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol.* 2006;100:1657-1665.
- Robitaille J, Despres JP, Perusse L, Vohl MC. The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Quebec Family Study. *Clin Genet.* 2003;63(2):109-116.
- Rock CL, Natarajan L, Pu M, Thomson CA, Flatt SW, Caan BJ, Gold EB, Al-Delaimy WK, Newman VA, Hajek RA, Stefanick ML, Pierce JP. Longitudinal biological exposure to carotenoids is associated with breast cancer-free survival in the Women's Healthy Eating and Living Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009, Feb;18(2):486-94.
- Rockefeller University. Linkage programs home page. 2004. En: <http://linkage.rockefeller.edu/ott/linkutil.htm>.
- Rodriguez E, Ribot J, Palou A. Trans-10, cis-12, but not cis-9, trans-11 CLA isomer, inhibits brown adipocyte thermogenic capacity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282(6):R1789-97.
- Rodriguez VM, Portillo MP, Pico C, Macarulla MT, Palou A. Olive oil feeding up-regulates uncoupling protein genes in rat brown adipose tissue and skeletal muscle. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(2):213-220.

- Rodríguez-Hernández H, Morales-Amaya UA, Rosales-Valedéz R, Rivera-Hinojosa F, Rodríguez Moran M, Guerrero-Romero F. Adding cognitive behavioural treatment to either low-carbohydrate or low-fat diets: differential short-term effects. *British Journal of Nutrition*. 2009;102:1847-1853.
- 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.
- Rogers J, Mahaney MC, Almasy L, Comuzzie AG, Blangero J. Quantitative trait linkage mapping in anthropology. *Am J Phys Anthropol*. 1999(29):127-151.
- Rojas A, Ortiz R, Delgado I. Genética y medicina molecular en cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54:91-108.
- Rong R, Tao YX, Cheung BM, Xu A, Cheung GC, Lam KS. Identification and functional characterization of three novel human melanocortin-4 receptor gene variants in an obese Chinese population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):198-205.
- Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003 Sep;78(3 Suppl):617S-625S.
- Rosado EL, Bressan J, Martínez JA, Marques-Lopes I. Interactions of the PPAR γ 2 polymorphism with fat intake affecting energy metabolism and nutritional outcomes in obese women. *Ann Nutr Metab*. 2010;57(3-4):242-50.
- Rosado EL, Bressan J, Martins MF, Cecon PR, Martínez JA. Polymorphism in the PPAR γ 2 and beta2adrenergic genes and diet lipid effects on body composition, energy expenditure and eating behavior of obese women. *Appetite*. 2007;49(3):635-643.
- Rosell M, Appleby P, Spencer E, Key T. Weight gain over 5 years in 21.966 meat-eating, fish-eating, vegetarian, and vegan men and women in EPIC-Oxford. *Int J Obes*. 2006;30:1389-1396.
- Rosell MS, Lloyd-Wright Z, Appleby PN, Sanders TAB, Allen NE, Key TJ. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82:327-334.
- Rosen AB, Schneider EC. Colorectal cancer screening disparities related to obesity and gender. *J Gen Intern Med*. 2004;19(4):332-338.
- Rosen ED, Sarraf P, Troy AE. PPAR is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *MolecularCell*. 1999;4(4):611-617.
- Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, Björntorp P. A missense mutation in the human melanocortin-4 receptor gene in relation to abdominal obesity and salivary cortisol. *Diabetologia*. 2001;44(10):1335-1338.
- Ross R, Freeman JA, Janssen I. Exercise alone is an effective strategy for reducing obesity and related comorbidities. *Exerc Sport Sci Rev*. 2000;28(4):165-170.
- Ross SE, Hemati N, Longo KA, Bennett CN, Lucas PC, Erickson RL, MacDougald OA. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science*. 2000; 289:950-3.
- Rump P, Mensink RP, Hornstra G. Interaction between a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene and the apolipoprotein E polymorphism: effects on plasma lipids and lipoproteins in a cohort of 7-year-old children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2002;12(6):317-324.
- Rutters F, Nieuwenhuizen AG, Bouwman F, Mariman E, Westerterp-Plantenga MS. Associations between a single nucleotide polymorphism of the FTO Gene (rs9939609) and obesity-related characteristics over time during puberty in a Dutch children cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, Jun;96(6):E939-42.
- Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004;68:975-81.
- Sabaté J, Wien M. Vegetarian diets and childhood obesity prevention. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1525S-9S.
- Sabaté J. The contribution of vegetarian diets to human health. *Forum Nutr*. 2003;56:218-20.
- Saito K et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene*. 1999;229(1-2):67-73.
- 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, Dec;168(22):2449-58.
- Salas-Salvadó J, García Llorda P, Sánchez JM, (eds). *La alimentación y la nutrición a través de la historia*. Barcelona, 2005.
- Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; grupo SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(5):184-196.

- Salonen JT, et al. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern finish men. *Circulation*. 1995;91:645-655.
- Salopuro T, Pulkkinen L, Lindstrom J, et al. Genetic variation in leptin receptor gene is associated with type 2 diabetes and body weight: the Finnish diabetes prevention study. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:1245-1251.
- Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*. 2003;348:2074-81.
- 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. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. PREDIMED group. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008, Oct;15(5):589-93.
- Sanders TA, Ellis FR, Dickerson JW. Haematological studies on vegans. *British Journal of Nutrition*. 1978;40:9-15.
- Sanders TA, Ellis FR, Dickerson JW. Studies of vegans: the fatty acid composition of plasma choline phosphoglycerides, erythrocytes, adipose tissue, and breast milk, and some indicators of susceptibility to ischemic heart disease in vegans and omnivore controls. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;31:805-813.
- Sanghera DK, Nath SK, Ortega L, Gambarelli M, Kim-Howard X, Singh JR, Ralhan SK, Wander GS, Mehra NK, Mulvihill JJ, Kamboh MI. TCF7L2 polymorphisms are associated with type 2 diabetes in Khatri Sikhs from North India: genetic variation affects lipid levels. *Ann Hum Genet*. 2008, Jul;72(Pt 4):499-509.
- Sanghera DK, Ortega L, Han S. Impact of nine common type 2 diabetes risk polymorphisms in Asian Indian Sikhs: PPARG2 (Pro12Ala), IGF2BP2, TCF7L2 and FTO variants confer a significant risk. *BMC Medical Genetics*. 2008;9(59):1-9.
- Sanjoaquin MA, Appleby PN, Spencer EA, Key TJ. Nutrition and lifestyle in relation to bowel movement frequency: a cross-sectional study of 20,630 men and women in EPIC-Oxford. *Public Health Nutrition*. 2004;7:77-83.
- Santos JL, Boutin P, Verdich C, Holst C, Larsen LH, Tobro S, Dina C, Saris WHM, Blaak EE, Hoffstedt J, Taylor MA, Polak J, Clement K, Langin D, Astrup A, Froguel P, Pedersen O, Sorensen TIA, Martínez JA. Genotype-by-nutrient interactions assessed in European obese women. A case-only study. *Eur J Nutr*. 2006;45:454-462.
- Sastre M, Dewachter I, Rossner S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs repress β -secretase gene promoter activity by the activation of PPAR. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(2):443-448.
- Saxena R, Gianniny L, Burt NP, Lyssenko V, Giuducci C, Sjögren M, et al. 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;55:2890-5.
- Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*. 2007;316:1331-1336.
- Scacchi R, Pinto A, Rickards O, Pacella A, De Stefano GF, Cannella C, Corbo RM. An analysis of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma 2) Pro12Ala polymorphism distribution and prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in world populations in relation to dietary habits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007, Nov;17(9):632-41.
- Scaglioni S, Verduci E, Salvioni M. PPAR- γ 2 Pro12Ala variant, insulin resistance and plasma long-chain PPAR Research polyunsaturated fatty acids in childhood obesity. *Pediatric Research*. 2006;60(4):485-489.
- Schaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S, McNamara JR, Schaefer MM, Rasmussen H, Ordovas JM. Body weight and low-density lipoprotein cholesterol changes after consumption of a low-fat ad libitum diet. *J Am Med Assoc*. 1995;274:1450-1455.
- Schäffler A, Barth N, Schmitz G, Zietz B, Palitzsch KD, Schölmerich J. Frequency and significance of Pro12Ala and Pro115Gln polymorphism in gene for peroxisome proliferation-activated receptor-gamma regarding metabolic parameters in a Caucasian cohort. *Endocrine*. 2001;14(3):369-373.
- Scherer PE, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270(45):26746-9.
- Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006;55:1537-1545.
- Schraw T, Wang ZV, Halberg N, Hawkins M, Scherer PE. Plasma adiponectin complexes have distinct biochemical characteristics. *Endocrinology*. 2008;149:2270-82.
- Schum J, Blumenstock G, Weber K, Schweizer R, Pfaff C, Schurr N, Ranke MB, Binder G, Ehehalt S; DISKUS-Study Group. Variants of the FTO gene in obese children and their impact on body composition and

- metabolism before and after lifestyle intervention. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012, Mar;120(3):128-31.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404(6778):661-671.
- Schwartz PE, Townen GW, Fischer S, et al. Hypoadiponectinemia is associated with progression toward type 2 diabetes and genetic variation in the ADIPOQ gene promoter. *Diabetes Care*. 2006;29:1645-50.
- Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007;316:1341-5.
- Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447:661-78.
- Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet*. 2007. 3:e115.
- Sebastian A. Protein consumption as an important predictor of lower-limb bone mass in elderly women. *Am J Clin Nutr*. 2005, Dec;82(6):1355-6.
- SEDAC 2010: en <http://sedac.ciesin.columbia.edu/gpw/>
- Seidell JC. Obesity in Europe: prevalence and public health implications. 1992. Copenhagen: WHO.
- Seidell JC. Prevalence and time trend of obesity in Europe. *J Endocrinol* 2002;25(10):816-822.
- SEMFYC. Guía de actuación en atención primaria. SEMFYC Ediciones. 2006. Pág.196.
- Semple RK, Crowley VC, Sewter CP, Laudes M, Christodoulides C, Considine RV, Vidal-Puig A. Expression of the thermogenic nuclear hormone receptor coactivator PGC-1 α is reduced in the adipose tissue of morbidly obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:176-179.
- Sentinelli F, Incani M, Coccia F, Capoccia D, Cambuli VM, Romeo S, Cossu E, Cavallo MG, Leonetti F, Baroni MG. Association of FTO polymorphisms with early age of obesity in obese Italian subjects. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:872176.
- Serra F, Bonet ML, Puigserver P, Oliver J, Palou A. Stimulation of uncoupling protein 1 expression in brown adipocytes by naturally occurring carotenoids. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(6):650-655.
- Shah M, McGovern P, French S, Baxter J. Comparison of a low-fat ad libitum complex-carbohydrate diet with a low-energy diet in moderately obese women. *Am J Clin Nutr*. 1994;59:980-984.
- Sharman MJ, Gomez AL, Kraemer WJ, Volek JS. Very low-carbohydrate and low-fat diets affect fasting lipids and postprandial lipemia differently in overweight men. *J Nutr*. 2004;134(4):880-5.
- Sharman MJ, Volek JS. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. *Clin Sci (Colch)*. 2004;107:365-9.
- Shelton HM. La Combinación de los Alimentos. Ed. Obelisco, Barcelona. 1992. Pág. 17-18.
- Shetty PS. Nutrition transition in India. *Public Health Nutrition*. 2002;5:175-182.
- Shimaoka I, Kamide K, Ohishi M, Katsuya T, Akasaka H, Saitoh S, Sugimoto K, Oguro R, Congrains A, Fujisawa T, Shimamoto K, Ogiwara T, Rakugi H. Association of gene polymorphism of the fat-mass and obesity-associated gene with insulin resistance in Japanese. *Hypertens Res*. 2010, Mar;33(3):214-8.
- Silver K, Walston J, Chung WK, Yao F, Parikh VV, Andersen R, Cheskin LJ, Elahi D, Muller D, Leibel RL, Shuldiner AR. The Gln223Arg and Lys656Asn polymorphisms in the human leptin receptor do not associate with traits related to obesity. *Diabetes*. 1997;46(11):1898-1900.
- Sing CF, Stengard JH, Kardia SL. Genes, environment and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1190.
- Singh PN, Lindsted KD. Body mass and 26-year risk of mortality from specific diseases among women who never smoked. *Epidemiology*. 1998;9:246-54.
- Singh PN, Sabaté J, Fraser GE. Does low meat consumption increase life expectancy in humans?. *Am J Clin Nutr*. 2003, Sep;78(3):526S-532S.
- Skibola CF, Holly EA, Forrest MS, et al. Body mass index, leptin and leptin receptor polymorphisms, and non-hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:779-786.
- Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, Boutin P, Vincent D, Belisle A, Hadjadj S, Balkau B, Heude B, Charpentier G, Hudson TJ, Montpetit A, Pshezhetsky AV, Prentki M, Posner BI, Balding DJ, Meyre D, Polychronakos C, Froguel P. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445:991-885.
- Sloth B, Due A, Larsen TM, Holst JJ, Hedning A, Astrup A. The effect of a high-MUFA, low-glycemic index diet and a low-fat diet on appetite and glucose metabolism during a 6-month weight maintenance period. *British Journal of Nutrition*. 2009;101:1846-1858.
- Snowdon DA. Animal product consumption and mortality because of all causes combined, coronary heart disease, stroke, diabetes, and cancer in Seventh-Day Adventists. *Am J Clin Nutr*. 1979;23:249-255.

- Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna. Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial. Documento Conjunto para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Madrid, 1993;43-44.
- Sociedad Española para el estudio de la obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Nutrición y Obesidad*. 2000;3:285-299.
- Solá E, Morillas C, Garzón S, Royo R, Bautista D, Núñez A, Hernández a. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad mórbida: influencia de la pérdida de peso. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(13):485-488.
- Solá R, Fitó M, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, de La Torre R, Muñoz MA, López-Sabater C, Martínez-González MA, Arós F, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Casals E, Wärnberg J, Buil-Cosiales P, Ros E, Konstantinidou V, Lapetra J, Serra-Majem L, Covas MI. Effect of a traditional Mediterranean diet on apolipoproteins B, A-I, and their ratio: a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis*. 2011, Sep;218(1):174-80.
- Solá R, La ville AE, Richard JL, Motta C, Bargalló MT, Girona J et al. Oleic acid rich diet protects against the oxidative modification of High Density Lipoprotein. *Free Radical Bioll Med*. 1997;22:1037-1045.
- Sonestedt E, Gullberg B, Ericson U, Wirfält E, Hedblad B, Orho-Melander M. Association between fat intake, physical activity and mortality depending on genetic variation in FTO. *Int J Obes (Lond)*. 2011, Aug;35(8):1041-9.
- 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, Nov;90(5):1418-25.
- Soriguer F, Morcillo S, Cardona F, Rojo-Martínez G, de la Cruz Almaráz M, Ruiz de Adana L, Oliveira G, Tinahones F, Esteva I. Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *J Nutr*. 2006, Sep;136(9):2325-30.
- Sorlí JV. Obesidad y alteraciones metabólicas: factores genéticos y ambientales en población mediterránea española. Directora: Corella D. Valencia: Universidad de Valencia, 2008.
- Soukas A, Cohen P, Socci ND, Friedman JM. Leptin-specific patterns of gene expression in white adipose tissue. *Genes Dev*. 2000;14(8):963-980.
- Spencer C. *The Heretics Feast: A History of Vegetarianism*. Fourth Estate Classic House, 1994.
- Spencer EA, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Diet and body mass index in 38000 EPIC-Oxford meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:728-34.
- Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes*. 1998; 47(4):507-514.
- Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361:226-8.
- Stancáková A, Kuulasmaa T, Paananen J, Jackson AU, Bonnycastle LL, Collins FS, Boehnke M, Kuusisto J, Laakso M. Association of 18 confirmed susceptibility loci for type 2 diabetes with indices of insulin release, proinsulin conversion, and insulin sensitivity in 5.327 non-diabetic Finnish men. *Diabetes*. 2009;58:2129-36.
- Stefan N, Fritsche A, Häring H, Stumvoll M. Effect of experimental elevation of free fatty acids on insulin secretion and insulin sensitivity in healthy carriers of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene. *Diabetes*. 2001;50(5):1143-1148.
- Stefanski A, Majkowska L, Ciechanowicz A. Lack of association between the Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 gene and body weight changes, insulin resistance and chronic diabetic complications in obese patients with type 2 diabetes. *Archives of Medical Research*. 2006;37(6):736-743.
- Steffen LM, Jacobs DR, Murtaugh MA, et al. Whole grain intake is associated with lower body mass and greater insulin sensitivity among adolescents. *Am J Epidemiol*. 2003;158:243-50.
- Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Rynisdottir I, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2007;39:770-775.
- Sticher MA, Smith CB, Davidson S. Reducing heart disease through the vegetarian diet using primary prevention. *J Am Acad Nurse Pract*. 2010, Mar;22(3):134-9.
- Stoernell CK, Tangney CC, Rockway SW. Short-term changes in lipoprotein subclasses and C-reactive protein levels of hypertriglyceridemic adults on low-carbohydrate and low-fat diets. *Nutrition Research*. 2008;28:443-449.

- Stolerman ES, Manning AK, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, Meigs JB, Florez JC. TCF7L2 variants are associated with increased porinsulin/insulin ratios but not obesity traits in Framingham Heart Study. *Diabetologia*. 2009; 52:614-620.
- St-Pierre J, Miller-Felix I, Paradis ME, Bergeron J, Lamarche B, Després JP, Gaudet D, Vohl MC. Visceral obesity attenuates the effect of the hepatic lipase -514C>T polymorphism on plasma HDL-cholesterol levels in French-Canadian men. *Mol Genet Metab*. 2003, Jan;78(1):31-6.
- Stratigopoulos G, LeDuc CA, Matsuoka N, Gutman R, Rausch R, Robertson SA, Myers MG Jr, Chung WK, Chua SC Jr, Leibel RL. Functional consequences of the human leptin receptor (LEPR) Q223R transversion. *Obesity (Silver Spring)*. 2009, Jan;17(1):126-35.
- Stumvoll M et al. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(1):37-41.
- Stumvoll M, Stefan N, Fritsche A. Interaction effect between common polymorphisms in PPAR γ 2 (Pro12Ala) and insulin receptor substrate 1 (Gly972Arg) on insulin sensitivity. *Journal of Molecular Medicine*. 2002;80(1):33-38.
- Stutzmann F, Cauchi S, Durand E, Calvacanti-Proença C, Pigeyre M, Hartikainen AL, Sovio U, Tichet J, Marre M, Weill J, Balkau B, Potoczna N, Laitinen J, Elliott P, Järvelin MR, Horber F, Meyre D, Froguel P. Common genetic variation near MC4R is associated with eating behaviour patterns in European populations. *Int J Obes (Lond)*. 2009, Mar;33(3):373-8.
- Su I, Shaten BJ, Cutler JA. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: The role and high-density lipoprotein cholesterol. *Ann Intern Med*. 1992;116:881-887.
- Suen VM, Silva GA, Tannus AF, Unamuno M, Marchini JS. Effect of Hypocaloric Meals With Different Macronutrient Compositions on Energy Metabolism and Lung Function in Obese Women.
- Sun Y, Sun J, Wang X, You W, Yang M. Variants in the fat mass and obesity associated (FTO) gene are associated with obesity and C-reactive protein levels in Chinese Han populations. *Clin Invest Med*. 2010, Dec;33(6):E405-12.
- Sung RY, Yu CW, Chang SK, et al. Effects of dietary intervention and strength training on blood lipid level in obese children. *Arch Dis Child*. 2002;86:407-10.
- Swarbrick MM, Chapman CM, McQuillan BM, Hung J, Thompson PL, Beilby JP. A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. *Eur J Endocrinol*. 2001;144(3):277-282.
- Swiburn BA, Boyce VL, Bergman RN, Howard BV, Bogardus C. Deterioration in carbohydrate metabolism and lipoprotein changes induced by modern, high fat diet in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73:156-165.
- Szeto YT, Kwok TC, Benzies IF. Effects of a long-term vegetarian diet on biomarkers of antioxidant status and cardiovascular disease risk. *Nutrition*. 2004;20:863-6.
- Szmitko PE, Tech H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H1655-H1663.
- Tahvanainen E, Syvanne M, Heikki Frick M, Sanna Murtomaki-Repo, Marjatta Antikainen Y, Antero Kesaniemi, Heikki Kauma, Amos Pasternak, Marja-Ritta Tskinen, Christian Ehnholm for the LOCAT Study Investigators. Association of Variation in Hepatic Lipase Activity with Promoter Variation in the Hepatic Lipase Gene. *J Clin Invest*. 1998;101:956-960.
- Tai ES, Corella D, Deurenberg-Yap M. Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPAR γ gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *Journal of Lipid Research*. 2004; 45(4):674-685.
- Tai ES, Ordovas JM, Corella D, Deurenberg-Yap M, Chan E, Adiconis X, Chew SK, Loh LM, Tan CE. The TaqIB and -629C>A polymorphisms at the cholesteryl ester transfer protein locus: associations with lipid levels in a multiethnic population. The 1998 Singapore National Health Survey. *Clin Genet*. 2003;63(1):19-30.
- Takano H, Obata JE, Kodama Y, Kitta Y, Nakamura T, Mende A et al. Adiponectin is released from the heart in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2009;132:221-6.
- Tan JT, Dorajoo R, Seielstad M, Sim XL, Ong RT, Chia KS, Wong TY, Saw SM, Chew SK, Aung T, Tai ES. FTO variants are associated with obesity in the Chinese and Malay populations in Singapore. *Diabetes*. 2008;57:2851-2857.
- Tanko LB, Siddiq A, Lecoœur C. ACDC/adiponectin and PPAR- γ gene polymorphisms: implications for features of obesity. *Obesity Research*. 2005;13(12):2113-2121.
- Tanofsky-Kraff M, Han JC, Anandalingam K, Shomaker LB, Columbo KM, Wolkoff LE, Kozlosky M, Elliott C, Ranzienhofer LM, Roza CA, Yanovski SZ, Yanovski JA. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. *Am J Clin Nutr*. 2009, Dec;90(6):1483-8.

- Tao L, Zhang Z, Chen Z, Zhou D, Li W, Kan M, Zhang D, He L, Huang G, Liu Y. A Common variant near the melanocortin 4 receptor is associated with low-density lipoprotein cholesterol and total cholesterol in the Chinese Han population. *Mol Biol Rep.* 2012 Jun;39(6):6487-93.
- Tapsell L, Batterham M, Huang XF, Tan SY, Teuss G, Charlton K, O'Shea J, Warensjö E. Short term effects of energy restriction and dietary fat sub-type on weight loss and disease risk factors. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2010;20:317-325.
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. *Cell* 1995;83(7):1263-1271.
- Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia.* 2003;46:733-49.
- Tavares V, Hirata RDC, Rodrigues AC. Association between Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene and insulin sensitivity in Brazilian patients with type2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2005;7(5):605-611.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1223-1230.
- Tavil B, Balta G, Ergun EL, Ozkasap S, Tuncer M, Tunc B, Cetin M, Gurgey A. Leptin promoter G-2548A genotypes and associated serum leptin levels in childhood acute leukemia at diagnosis and under high-dose steroid therapy. *Leuk Lymphoma.* 2012, Apr;53(4):648-53.
- Taylor AE, Sandeep MN, Janipalli CS, Giambartolomei C, Evans DM, Kranthi Kumar MV, Vinay DG, Smitha P, Gupta V, Aruna M, Kinra S, Sullivan RM, Bowen L, Timpson NJ, Davey Smith G, Dudbridge F, Prabhakaran D, Ben-Shlomo Y, Reddy KS, Ebrahim S, Chandak GR. Associations of FTO and MC4R Variants with Obesity Traits in Indians and the Role of Rural/Urban Environment as a Possible Effect Modifier. *J Obes.* 2011;2011:307542.
- Telles S, Naveen VK, Balkrishna A, Kumar S. Short term health impact of a yoga and diet change program on obesity. *Med Sci Monit.* 2010, Jan;16(1):CR35-40.
- Tercjak-Rečko M, Luczyński W, Bernatowicz P, Zalewski G, Rembińska M, Lachowska U, Rečko P, Suchoń P, Czaban M, Sokal J, Kopalińska A, Pajer Z, Bogdanowicz K, Nikliński J, Bossowski A. Polymorphism rs9939609 of FTO gene is related to the body mass index in children from podlaskie voievodship. *Med Wieku Rozwoj.* 2012;16(1):53-60.
- Terry RB, Wood PD, Haskell WL, Stefanick ML, Krauss RM. Regional adiposity patterns in relation to lipids, lipoprotein cholesterol, and lipoprotein subfraction mass in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(1):191-199.
- The Wellcome Trust Case-Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature.* 2007;447:661-78.
- Thomas HV, Davey GK, Key TJ. Oestradiol and sex hormone-binding globulin in premenopausal and postmenopausal meat-eaters, vegetarians and vegans. *British Journal of Cancer.* 1999;80:1470-1475.
- Thompson DB, Ravussin E, Bennett PH, Bogardus C. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Hum Mol Genet.* 1997;6(5):675-679.
- Thomsen M, Dahl M, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. β 2-Adrenergic Receptor Thr164Ile Polymorphism, Obesity, and Diabetes: Comparison with FTO, MC4R, and TMEM18 Polymorphisms in More Than 64,000 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, Jun;97(6):E1074-9.
- Thorogood M, Mann J, Appleby M, McPherson K. Risk of death from cancer and ischaemic heart disease in meat and non-meat eaters. *Br J Med.* 1994;308:1667-1671.
- Tilzer L, Thomas S, Moreno RF. Use of silica gel polymer for DNA extraction with organic solvents. *Anal Biochem.* 1989 Nov 15;183(1):13-5.
- Timpson NJ, Emmett PM, Frayling TM, Rogers I, Hattersley AT, McCarthy MI et al. The fat mass-and obesity-associated locus and dietary intake in children. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:971-978.
- Togo P, Osler M, Sorensen TI, Heitmann BL. Food intake patterns and body mass index in observational studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1741-51.
- Tok EC, Aktas A, Ertunc D, Erdal EM, Dilek S. Evaluation of glucose metabolism and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome on the basis of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ 2 Pro12Ala genotype. *Human Reproduction.* 2005;20(6):1590-1595.
- Tok EC, Ertunc D, Bilgin O, Erdal EM, Kaplanoglu M, Dilek D. PPAR- γ 2 Pro12Ala polymorphism is associated with weight gain in women with gestational diabetes mellitus. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.* 2006;129(1):25-30.

- Tong Y, Lin Y, Xhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H, et al. 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;19:10-5.
- Tönjes A, Scholz M, Loeffler M, Stumvoll M. Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor γ with pre-diabetic phenotypes: metaanalysis of 57 studies on nondiabetic individuals. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2489-2497.
- Tönjes A, Zeggini E, Kovacs P, Böttcher Y, Schleinitz D, Dietrich K, Morris AP, Enigk B, Rayner NW, Koriath M, Eszlinger M, Kempainen A, Prokopenko I, Hoffmann K, Teupser D, Thiery J, Krohn K, McCarthy MI, Stumvoll M. Association of FTO variants with BMI and fat mass in the self-contained population of Sorbs in Germany. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:104-110.
- Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:791-6.
- Tontonoz P, Hu E, Spiegelman B. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR- γ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell.* 1994;79:1147-1156.
- Torgerson JS, Lindroos AK, Naslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1032-1041.
- Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2005;257(2):167-75.
- Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkevand F, Rabe S, Staiger H, Maerker E, Haring H, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes.* 2003;52:239-43.
- Tschritter O, Haupt A, Preissl H, Ketterer C, Hennige AM, Sartorius T, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. An Obesity Risk SNP (rs17782313) near the MC4R Gene Is Associated with Cerebrocortical Insulin Resistance in Humans. *J Obes.* 2011;2011:283153.
- Tsimikas S, Philis-Tsimikas A, Alexopoulos S, Sigari F, Lee C, Reaven PD. LDL isolated from Greek subjects on a typical diet or from American subjects on an oleate-supplemented diet induce less monocyte chemotaxis and adhesion when exposed to oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:122-130.
- Ukkola O et al. Mutations in the adiponectin gene in lean and obese subjects from the Swedish obese subjects cohort. *Metabolism.* 2003;52(7):881-4.
- Ukkola O, Tremblay A, Després JP, Chagnon YC, Campfield LA, Bouchard C. Leptin receptor Gln223Arg variant is associated with a cluster of metabolic abnormalities in response to long-term overfeeding. *J Intern Med.* 2000;248(5):435-439.
- UNEP, 2010 "International panel for Sustainable Resource Management": en http://www.unep.org/resourcepanel/documents/pdf/PriorityProductsAndMaterials_Report_Full.pdf.
- Unno K, Shibata R, Izawa H, Hirashiki A, Murase Y, Yamada T et al. Adiponectin acts as a positive indicator of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2010;96:357-61.
- Vaccaro O, Mancini FP, Ruffa G, Sabatino L, Colantuoni V, Riccardi G. Pro12Ala mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 (PPARgamma2) and severe obesity: a case-control study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(9):1195-1199.
- Vague P, Vague P, Jubelin J, Barre A. Forms of obesity and metabolic disorders. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1987;93:448-462.
- Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000;106(2):253-262.
- Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(2):158-168.
- Valko M, Rhodes CK, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Biom Bio Interact.* 2006;160:1-40.
- Valladares M, Dominguez-Vásquez P, Obregón AM, Weisstaub G, Burrows R, Maiz A, Santos JL. Melanocortin-4 receptor gene variants in Chilean families: association with childhood obesity and eating behavior. *Nutr Neurosci.* 2010, Apr;13(2):71-8.
- Valve R, Sivenius K, Miettinen R, Pihlajamäki J, Rissanen A, Deeb SS, Auwerx J, Uusitupa M, Laakso M. Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene are associated with severe overweight among obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3708-3712.

- Van der Vleuten GM, Kluijtmans LA, Hijmans A, Blom HJ, Stalenhoef AF, de Graaf J. The Gln223Arg polymorphism in the leptin receptor is associated with familial combined hyperlipidemia. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(6):892-898.
- Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(1):S5-9.
- Vance JM, Pericak-Vance MA, Martin ER. No gene is an island: the flip-flop phenomenon. *American Journal of Human Genetics*. 2007;80(3):531-538.
- Varady KA, Lamarche B, Santosa S, Demonty I, Charest A, Jones PJH. Effect of weight loss resulting from a combined low-fat diet/exercise regimen on low-density lipoprotein particle size and distribution in obese women. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2006;55:1302-1307.
- Varo JJ, Martínez-González MA, Martínez JA. Prevalencia de obesidad en Europa. *Anales Sis San Navarra*. 2002;25 (1):103-108.
- Vasan SK, Fall T, Neville MJ, Antonisamy B, Fall CH, Geethanjali FS, Gu HF, Raghupathy P, Samuel P, Thomas N, Brismar K, Ingelsson E, Karpe F. Associations of Variants in FTO and Near MC4R With Obesity Traits in South Asian Indians. *Obesity (Silver Spring)*. 2012, Mar 16. doi: 10.1038/oby.2012.64.
- Vasseur F et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the AMP1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet*. 2002;11(21):2607-14.
- Vasseur F, Helbecque N, Lobbens S, et al. Hypoadiponectinaemia and high risk of type 2 diabetes are associated with adiponectin-encoding (ACDC) gene promoter variants in morbid obesity: evidence for a role of ACDC in diabetes. *Diabetologia*. 2005;V48:892-9.
- Vasseur F. Adiponectin and its receptors: partners contributing to the "vicious circle" leading to the metabolic syndrome? *Pharmacological Research*. 2006;53:478-481.
- Vaxillaire M, Veslot J, Dina C, Proença C, Cauchi S, Charpentier G, et al. Impact of common type 2 diabetes risk polymorphisms in the DESIR prospective study. *Diabetes*. 2008;57:244-54.
- Vega RB, Huss JM, Kelly DP. The coactivator PGC-1 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor- α in transcriptional control of nuclear genes encoding mitochondrial fatty acid oxidation enzymes. *Mol Cell Biol*. 2000;29:1868-1876.
- Vieira-Filho JPB, Reis AF, Kasamatsu TS. Influence of the polymorphisms Tpr64Arg in the β 3adrenergic receptor gene and Pro12Ala in the PPAR γ 2gene on metabolic syndrome-related phenotypes in an indigenous population of the Brazilian Amazon. *Diabetes Care*. 2004;27(2): 621-622.
- Vimalaswaran KS, Angquist L, Hansen RD, et al. Association Between FTO Variant and Change in Body Weight and Its Interaction With Dietary Factors: The DiOGenes Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012, Aug;20(8):1669-74. doi: 10.1038/oby.2012.49.
- Vionnet N, Hani EH, Dupont S, et al. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet*. 2000;67:1470-80.
- Vioque J, González L. Validity of a food frequency questionnaire (preliminary results). *Eur J Cancer Prev*. 1991;Suppl 1:19-20.
- Virtanen JK, Laukkanen JA, Mursu J, Voutilainen S, Tuomainen TP. Serum Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Mercury, and Risk of Sudden Cardiac Death in Men: A Prospective Population-Based Study. *PLoS One*. 2012;7(7):e4104.
- Vogel CI, Boes T, Reinehr T, Roth CL, Scherag S, Hebebrand J, Hinney A. Common variants near MC4R: exploring gender effects in overweight and obese children and adolescents participating in a lifestyle intervention. *Obes Facts*. 2011;4(1):67-75.
- Vohl MC, Houde A, Lebel S, Hould FS, Marceau P. Effects of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma co-activator-1 Gly482Ser variant on features of the metabolic syndrome. *Mol Genet Metab*. 2005, Sep-Oct;86(1-2):300-6.
- Volek JS, Sharman MJ, Gomez AL, DiPasquale C, Roti M, Pumerantz A, et al. Comparison of a very low-carbohydrate and low-fat diet on fasting lipids, LDL subclasses, insulin resistance, and postprandial lipemic responses in overweight women. *J Am Coll Nutr*. 2004;23:177-84.
- Wahlen K, Sjolin E, Hoffstedt J. The common rs9939609 gene variant of the fat mass – and obesity – associated gene FTO is related to fat cell lipolysis. *J Lipid Res*. 2008;49:607-11.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21(6):697-738.

- Waki H, Yamauchi T, Kamon J et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*. 2003;278:40352-63.
- Wakil SM, Al-Rubeaan K, Alsmadi O. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 P12A polymorphism and type 2 diabetes in an Arab population. *Diabetes Care*. 2006;29(1):171-172.
- Walder K, Segal D, Jowett J, Blangero J, Collier GR. Obesity and diabetes gene discovery approaches. *Curr Pharm Des*. 2003;9(17):1357-1372.
- Waldmann A, Koschizke JW, Leitzmann C, Hahn A. German vegan study: diet, life-style factors, and cardiovascular risk profile. *Ann Nutr Metab*. 2005, Nov-Dec;49(6):366-72.
- Wallace AJ, Mann JI, Sutherland WHF, Williams AC, Skeaff CM, Gudnason V, Talmud PJ, Humphries SE. Variants in the cholesterol ester transfer protein and lipoprotein lipase genes are predictors of plasma cholesterol response to dietary change. *Atherosclerosis*. 2000; 152:327-336.
- Wang H, Dong S, Xu H, Qian J, Yang J. Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis. *Mol Biol Rep*. 2012, May;39(5):5691-8.
- Wang J, Kuusisto J, Vanttinen M, Kuulasmaa T, Lindström J, Tuomilehto J, et al. 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 J, Mei H, Chen W, Jiang Y, Sun W, Li F, Fu Q, Jiang F. Study of eight GWAS-identified common variants for association with obesity-related indices in Chinese children at puberty. *Int J Obes (Lond)*. 2012, Apr;36(4):542-7.
- Wang J, Thornton J, Bari S, Williamson B, Gallagher D, Heymsfield S, Horlick M, Kotler D, Laferrere B, Mayer L, Pi-Sunyer FX, Pierson R. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:379-84.
- Wang LP, Zhao LR, Cui HW, Yan MR, Yang L, Su XL. Association between PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism and myocardial infarction and obesity in Han Chinese in Hohhot, China. *Genet Mol Res*. 2012, May;11(AOP).
- Wang TN, Huang MC, Chang WT, Ko AM, Tsai EM, Liu CS, Lee CH, Ko YC. G-2548A polymorphism of the leptin gene is correlated with extreme obesity in Taiwanese aborigines. *Obesity (Silver Spring)*. 2006, Feb;14(2):183-7.
- Wang Y, Lam KS, Yau MH, Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem J*. 2008; 409:623-33.
- Wang Y, Lau WB, Gao E, Tao L, Yuan Y, Li R et al. Cardiomyocyte-derived adiponectin is biologically active in protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298:E663-70.
- Wang YB, Yu YC, Li Z, Wang C, Wang JY, Wu GT. Study on the relationship between polymorphisms of peroxisome proliferators-activated receptor-gamma coactivator-1alpha gene and type 2 diabetes in Shanghai Hans in China. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2005, Aug;22(4):453-6.
- Warodomwicht D, Arnett DK, Kabagambe EK, Tsai MY, Hixson JE, Straka RJ, Province M, An P, Lai CQ, Borecki I, Ordovas JM. Polyunsaturated fatty acids modulate the effect of TCF7L2 gene variants on postprandial lipemia. *J Nutr*. 2009, Mar;139(3):439-46.
- Warodomwicht D, Shen J, Arnet DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock JM, Hixson JE, Strake RJ, Province M, An P, Lai Ch, Parnet LD, Borecki I, Ordovas JM. The monounsaturated fatty acid intake modulates the effect of ADIPOQ polymorphisms on obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(3):510-17.
- Wassel CL, Pankow JS, Jacobs DR, Steffes MW, Li N, Schreiner PJ. Variants in the adiponectin gene and serum adiponectin: the coronary artery development in young adults (CARDIA) study. *Obesity*. 2010;10(12):2333-38.
- Watson D. *The Vegan News*, n°1, 1944.
- Wauters M, Mertens I, Chagnon M, Rankinen T, Considine RV, Chagnon YC, Van Gaal LF, Bouchard C. Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(5):714-720.
- Wauters M, Mertens I, Rankinen T, Chagnon M, Bouchard C, Van Gaal L. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with insulin in obese women with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3227-3232.
- Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, Phillips RS. Physician counseling about exercise. *JAMA*. 1999;282(16):1583-1588.

- Wei Q, Jacobs Jr. DR, Schreiner PJ, Siscovick DS, Steffes MW, Fornage M. Patterns of association between PPAR genetic variation and indices of adiposity and insulin action in African-Americans and whites: the CARDIA Study. *Journal of Molecular Medicine*. 2006;84(11): 955–965.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-1808.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1785-1788.
- Wennberg M, Strömberg U, Bergdahl IA, Jansson JH, Kauhanen J, Norberg M, Salonen JT, Skerfving S, Tuomainen TP, Vessby B, Virtanen JK. Myocardial infarction in relation to mercury and fatty acids from fish: a risk-benefit analysis based on pooled Finnish and Swedish data in men. *Am J Clin Nutr*. 2012 Aug 15. [Epub ahead of print].
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3815-9.
- White DW, Wang DW, Chua SC, et al. Constitutive and impaired signaling of leptin receptors containing the Gln - > Pro extracellular domain fatty. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:10657-10662.
- Wigmore A. *The Hippocrates diet and health program*. Ed. Penguin, 1984.
- Willer CJ et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet*. 2009;41:25-34.
- Willett WC. Dietary fat and body fat: Is there a relationship?. *J Nutr Biochem*. 1998;9:522-524.
- Williams CM, Burdge G. Long-chain n-3 PUFA: plant vs. marine sources. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2006;65:42-50.
- Wilson-Fritch L, Nicoloso S, Chouinard M, Lazar MA, Chui PC, Leszyk J, Straubhaar J. Mitochondrial remodeling in adipose tissue associated with obesity and treatment with rosiglitazone. *J Clin Invest*. 2004;114:1281-1289.
- Woehning A, Schultz JH, Roeder E, Moeltner A, Isermann B, Nawroth PP, Wolfrum C, Rudofsky G. The A-allele of the common FTO gene variant rs9939609 complicates weight maintenance in severe obese patients. *Int J Obes (Lond)*. 2012, Feb 7. doi: 10.1038/ijo.2012.14.
- Wolever TM, Jenkins DJ. What is a high fiber diet?. *Adv Exp Med Biol*. 1997;427:35-42.
- Wolfe D. *The Sunfood Diet Success System*. North Atlantic Books, 2012.
- Woo JG, Dolan LM, Deka R, et al. Interactions between noncontiguous haplotypes in the adiponectin gene ACDC are associated with plasma adiponectin. *Diabetes*. 2006;55:523-9.
- Woo KS, Chook P, Yu CW, et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004;109:1981-6.
- Woods AJ, Stock MJ. Leptin activation in hypothalamus. *Nature*. 1996;81:745.
- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5992.
- Wu J, Yin R, Lin W, Pan S, Yang D. Hepatic lipase gene -514C/T polymorphism in the Guangxi Hei Yi Zhuang and Han populations. *Lipids*. 2008, Aug;43(8):733-40.
- Wu L, Xi B, Zhang M, Shen Y, Zhao X, Cheng H, Hou D, Sun D, Ott J, Wang X, Mi J. Associations of six single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes with BMI and risk of obesity in Chinese children. *Diabetes*. 2010, Dec;59(12):3085-9.
- Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, Troy A. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell* 1999;98:115-124.
- Xanthakos S, Miles L, Bucuvalas J, Daniels S, Garcia V, Inge T. Histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese adolescents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):226-232.
- Xi B, Mi J. FTO polymorphisms are associated with obesity but not with diabetes in East Asian populations: a meta-analysis. *Biomed Environ Sci*. 2009, Dec;22(6):449-57.
- Xi B, Zhang MX, Shen Y, Zhao XY, Wang XY, Mi J. Impact on the risk of obesity due to interactions between fat mass- and obesity-associated gene rs9939609 variants and behavioral factors, in the Chinese school-aged children. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2010, Jul;31(7):737-741.
- Xie G, Guo D, Li Y, Liang S, Wu Y. The impact of severity of hypertension on association of PGC-1alpha Gene with blood pressure and risk of hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;7(1):33.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1821-1830.
- Yamashita S, Sakai N, Hirano K, Ishigami M, Maruyama T, Nakajima N, Matsuzawa Y. Roles of plasma lipid transfer proteins in reverse cholesterol transport. *Front Biosci*. 2001;6:366-387.

- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002;8:1288-95.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7:941-6.
- Yang SY, Zhang HJ, Sun SY, Wang LY, Yan B, Liu CQ, Zhang W, Li XJ. Relationship of carotid intima-media thickness and duration of vegetarian diet in Chinese male vegetarians. *Nutr Metab (Lond)*. 2011, Sep;8(1):63.
- Yang WS et al. Allele-specific differential expression of a common adiponectin gene polymorphism related to obesity. *J Mol Med*. 2003;81(7):428-34.
- Yang WS, Hsiung CA, Ho LT. Genetic epistasis of adiponectin and PPAR γ 2 genotypes in modulation of insulin sensitivity: a family-based association study. *Diabetologia*. 2003;46(7):977-983.
- Yanovski SZ. Pharmacotherapy for obesity-promise and uncertainty. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2187-2189.
- Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet*. 1998 Oct;20(2):111-2.
- Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3 beta. *J Biol Chem*. 2005;280:1457-64.
- Yiannakouris N, Melistas L, Yannakoulia M, Mungal K, Mantzoros CS. The -2548G/A polymorphism in the human leptin gene promoter region is associated with plasma free leptin levels; interaction with adiposity and gender in healthy subjects. *Hormones (Athens)*. 2003, Oct-Dec;2(4):229-36.
- Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Jean L. The Q223R Polymorphism of the Leptin Receptor Gene Is Significantly Associated with Obesity and Predicts a Small Percentage of Body Weight and Body Composition Variability. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(9):4434-4439.
- Yilmaz M, Ergün A, Karakoc A. Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene in first-degree relatives of subjects with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*;2005. 21(4):206-210.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosanoids on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369:1090-1098.
- Zambon A, Austin MA, Brown BG, Hokanson JE, Brunzell JD. Effect of hepatic lipase on LDL in normal men and those with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb*. 1993;13(2):147-153.
- Zambón A, Samir S, Deeb JE, Hokanson B, Brown G, Brunzell JD. Common Variants in the promoter of the hepatic lipase gene are associated with lower levels of hepatic lipase activity, buoyant LDL, and higher HDL2 cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1723-1729.
- Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, Laguna JC, Ros E. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med*. 2000;132:538-546.
- Zambrano M, Fernández E, López M, Rangel A, de Romero P, Fernández V, Marina Morales L, Molero-Conejo E, Connell L, Raleigh X, Aranguren-Mendez J. Gly482Ser polymorphism of the coactivator-1 α of the activated receptor of peroxisome gamma proliferation in individuals from Maracaibo, Venezuela. *Invest Clin*. 2009, Sep;50(3):285-94.
- Zavattari P, Loche A, Pilia S, Ibbá A, Moi L, Guzzetti C, Casini MR, Loche S. rs9939609 in the FTO gene is associated with obesity but not with several biochemical parameters in Sardinian obese children. *Ann Hum Genet*. 2011, Nov;75(6):648-54.
- Zeggini E, Parkinson JRC, Halford S. Examining the relationships between the Pro12Ala variant in PPARG and type 2 diabetes-related traits in UK samples. *Diabetic Medicine*. 2005;22(12):1696-1700.
- Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, Tmpson NJ, Perry JR, Rayner NW, Freathy RM, Barrett JC, Shields B, Morris AP, Ellard S, Groves CJ, Harries LW, Marchini JL, Owen KR, Knight B, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Morris AD, Doney AS, the Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC), McCarthy MI, Hattersley AT. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science*. 2007;316:1336-1341.
- Zhan Q, Li YY, Nie YQ, Zhou YJ, DU YL, Sha WH, Wang H. Association of hepatic lipase gene promoter polymorphism -514C/T with nonalcoholic fatty liver disease. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2008, May;16(5):375-8.

- Zhang C, Qi L, Hunter DJ, Meigs JB, Manson JE, Van Dam RM, Hu FB. Variant of Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) gene and risk of type 2 diabetes in large cohorts of U.S. Women and Men. *Diabetes*. 2006;55:2645-2648.
- Zhang R, Jia WP, Hu C, Wang CR, Fang QC, Bao YQ, Lu JX, Ma XJ, Xu J, Lu HJ, Xiang KS. Association between melanocortin 4 receptor gene polymorphisms and obesity. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007 Jan 9;87(2):96-9.
- Zhang SL, Lu WS, Yan L, Wu MC, Xu MT, Chen LH, Cheng H. Association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha gene polymorphisms and type 2 diabetes in southern Chinese population: role of altered interaction with myocyte enhancer factor 2C. *Chin Med J (Engl)*. 2007, Nov;120(21):1878-85.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372(6505):425-432.
- Zhou D, Liu H, Zhou M, Wang S, Zhang J, Liao L, He F. Common variant (rs9939609) in the FTO gene is associated with metabolic syndrome. *Mol Biol Rep*. 2012, Jun;39(6):6555-61.
- Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105(7):804-809.
- Zietz B et al. Gly15Gly polymorphism within the human adipocyte-specific apM-1 gene but not Tyr111His polymorphism is associated with higher levels of cholesterol and LDL-cholesterol in caucasian patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol diabetes*. 2001;109(6):320-5.
- Zobel DP, Andreasen CH, Grarup N, Eiberg H, Sørensen TI, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Pedersen O, Hansen T. Variants near MC4R are associated with obesity and influence obesity-related quantitative traits in a population of middle-aged people: studies of 14,940 Danes. *Diabetes*. 2009, Mar;58(3):757-64.
- Zurbano-Inchusta R, Ochoa-Nieto MC, Moreno-Aliaga MJ, Martí del Moral A. Estudios sobre obesidad de origen monogénico en humanos. *Rev Esp Obes*. 2004;2(5):269-278.

Figura 1.1. “La Mona, almacén de salazones y algargatas”, Pza. del Guerrillero Romeu, nº 55-56 (Valencia), año 1946. Archivos de Oliver-Orellano M.	20
Figura 1.2. Distribución mundial del consumo per cápita de carne según FAO 2008	27
Figura 1.3. Renta per cápita a nivel mundial (Internacional Monetary Foundation, april 2008).....	28
Figura 1.4. Densidad de población mundial (SEDAC, 2010)	28
Figura 1.5. Fuentes de consumo de energía diaria en porcentaje, a nivel global, diferenciando entre países desarrollados y países en vías de desarrollo (FAO, 2004 “Selected indicators of food and agriculture development in Asia-Pacific region 1993-2003”).....	30
Figura 1.6. Pirámide de la dieta vegetariana higienista	40
Figura 1.7. Esquema de la estructura de una lipoproteína HDL.....	58
Figura 1.8. Transporte de los lípidos exógenos	65
Figura 1.9. Sistema de las lipoproteínas de Apo B100 (VLDL, IDL y LDL)	66
Figura 1.10. Sistema de las lipoproteínas de APO AI (HDL)	67
Figura 1.11. Esquema de la localización del gen de la Lipasa Hepática	91
Figura 1.12. Esquema de la localización del gen de la CETP	92
Figura 1.13. Esquema de la localización del gen TCF7L2.....	94
Figura 1.14. Esquema de la localización del gen de la Leptina.....	96
Figura 1.15. Esquema de la localización del gen del receptor de la Leptina.....	97
Figura 1.16. Esquema de la localización del gen del PPAR γ	98
Figura 1.17. Esquema de la localización del gen del PGC1 α	99
Figura 1.18. Esquema de la localización del gen FTO	100
Figura 1.19. Esquema de la localización del gen del MC4R.....	101
Figura 1.20. Esquema de la localización del gen ADIPOQ	103
Figura 3.1. Medición de la composición corporal mediante bioimpedancia tetrapolar	118

Figura 3.2. Electroforesis en gel de agarosa, tinción con bromuro de etidio y visualización con luz UV de los RFLPs	128
Figura 3.3. Imagen que muestra el mecanismo de funcionamiento de una sonda TaqMan.	129
Figura 3.4. Gráfico que ofrece el software de detección SDS 2.3	131
Figura 4.1. Origen geográfico según el lugar de nacimiento.....	138
Figura 4.2. Nivel de estudios, según sexo	139
Figura 4.3. Ocupación profesional	139
Figura 4.4. Ocupación profesional según sexo.....	140
Figura 4.5. Estado civil según sexo.....	141
Figura 4.6. Consumo de fármacos según sexo	147
Figura 4.7. Antecedentes familiares de hipercolesterolemia, según sexo	149
Figura 4.8. Antecedentes paternos de diabetes según sexo	149
Figura 4.9. Prevalencia de fumadores según sexo.....	150
Figura 4.10. Consumo medio actual de cigarrillos, según sexo	151
Figura 4.11. Tiempo medio en años como fumador, según sexo	152
Figura 4.12. Prevalencia de exfumadores, según sexo	152
Figura 4.13. Consumo medio de cigarrillos en el pasado, según sexo	153
Figura 4.14. Tiempo medio en años como fumador, según sexo	154
Figura 4.15. Tiempo medio en años que hace que dejó de fumar, según sexo.....	154
Figura 4.16. Actividad física en el trabajo, según sexo.....	157
Figura 4.17. Hábito de caminar al menos 20 minutos al día, según sexo.....	157
Figura 4.18. Medias estimadas del cambio en los niveles de triglicéridos tras la dieta, en función del genotipo de la Lipasa Hepática.....	176
Figura 4.19. Medias estimadas del cambio en los niveles de colesterol HDL tras la dieta, en función del genotipo de la CETP.....	183
Figura 4.20. Medias estimadas del cambio en los niveles de colesterol LDL tras la dieta, en función del genotipo de la leptina.....	197
Figura 4.21. Medias estimadas en el cambio de IMC tras la dieta, en función del genotipo del PPAR γ	211
Figura 4.22. Medias estimadas en el cambio de masa grasa tras la dieta, en función del genotipo del PPAR γ	212

Figura 4.23. Medias estimadas del cambio en los niveles de ICC tras la dieta, en función del genotipo del PGC1 α	219
Figura 4.24. Medias estimadas del cambio en el peso tras la dieta, en función del genotipo de la melanocortina.....	232
Figura 4.25. Medias estimadas del cambio en el ICC tras la dieta, en función del genotipo de la melanocortina.....	233
Figura 5.1. Distribución mundial del polimorfismo rs7903146 T.....	256

Tabla 1.1. Razones más importantes para hacerse vegetariano (Fuente: TIME/CNN POLL, encuesta “Reasons for choosing a vegetarian lifestyle”, 2002, www.time.com)	24
Tabla 1.2. Características de las dietas ovo-lacto-vegetariana, lacto-vegetariana y ovo-vegetariana.....	33
Tabla 1.3. Neuromoduladores implicados en la regulación de la ingesta (Liebowitz ST et al, 2004).....	50
Tabla 1.4. Hormonas gastrointestinales implicadas en la regulación de la ingesta (Mataix J et al, 2009).....	50
Tabla 1.5. Clasificación fenotípica de las hiperlipoproteinemias de Fredrickson	68
Tabla 1.6. Clasificación de las hiperlipemias primarias	69
Tabla 1.7. Causas secundarias de hiperlipemia	69
Tabla 1.8. Factores de riesgo cardiovascular causales, predisponentes y condicionales.....	74
Tabla 1.9. Factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables.....	75
Tabla 3.1. Valor promedio de kcal/día y distribución de nutrientes de la intervención dietética	109
Tabla 3.2. Clasificación del consumo de alcohol según el Tratado de Alcoholología (Cuevas J et al, 2000)	112
Tabla 3.3. Criterios OMS-WHO (1998) y SEEDO (2000), para definir la obesidad según el IMC	115
Tabla 3.4. Clasificación del riesgo cardiovascular en función del ICC y del perímetro de cintura de acuerdo con la clasificación NIH'1999 y SEEDO'2000.....	116
Tabla 3.5. Clasificación de la tensión arterial para adultos mayores de 18 años según JNC-VII y DEU'2003.....	120
Tabla 3.6. Polimorfismos analizados, secuencia de oligonucleótidos, ciclos de amplificación, temperatura de anillamiento y tamaño esperado de los fragmentos de ADN amplificados mediante PCR	125

Tabla 3.7. Enzimas utilizadas, secuencia de corte y fragmentos obtenidos tras la digestión del producto de amplificación para el cribado de las variantes en los genes de interés.....	127
Tabla 4.1. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal de la población.....	143
Tabla 4.2. Medias basales de las variables bioquímicas de la población	144
Tabla 4.3. Antecedentes clínicos en el presente	145
Tabla 4.4. Antecedentes clínicos pasados o resueltos	146
Tabla 4.5. Antecedentes clínicos en conjunto (pasados y en el presente)	146
Tabla 4.6. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas entre semana por sexo	155
Tabla 4.7. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas el fin de semana por sexo	155
Tabla 4.8. Prevalencia por categorías según el consumo de alcohol por sexo	156
Tabla 4.9. Frecuencia en el consumo de alimentos	159
Tabla 4.10. Composición de nutrientes y energía aportada en la ingesta diaria.....	160
Tabla 4.11. Frecuencia de genotipos en los polimorfismos	161
Tabla 4.12. Frecuencias genotípicas y Equilibrio de la ley de Hardy-Weinberg en los polimorfismos estudiados.....	162
Tabla 4.13. Frecuencias alélicas de las variables estudiadas.....	164
Tabla 4.14. Medias de cambio de las variables antropométricas y de composición corporal tras la intervención	166
Tabla 4.15. Medias de cambio en las variables bioquímicas tras la intervención	168
Tabla 4.16. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la lipasa hepática.....	170
Tabla 4.17. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la lipasa hepática, en mujeres	171
Tabla 4.18. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la lipasa hepática, en hombres	172
Tabla 4.19. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la lipasa hepática.....	173
Tabla 4.20. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la lipasa hepática, en mujeres	174
Tabla 4.21. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la lipasa hepática, en hombres	175
Tabla 4.22. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la CETP.....	177

Tabla 4.23. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la CETP, en mujeres	178
Tabla 4.24. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la CETP, en hombres	179
Tabla 4.25. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la CETP ..	180
Tabla 4.26. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la CETP, en mujeres.....	181
Tabla 4.27. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la CETP, en hombres	182
Tabla 4.28. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del TCF7L2	184
Tabla 4.29. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del TCF7L2, en mujeres	185
Tabla 4.30. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del TCF7L2, en hombres.....	186
Tabla 4.31. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del TCF7L2 .	187
Tabla 4.32. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del TCF7L2, en mujeres.....	188
Tabla 4.33. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del TCF7L2, en hombres	189
Tabla 4.34. Medias estimadas del cambio de parámetros antropométricos tras la dieta, en función del genotipo del TCF7L2.....	190
Tabla 4.35. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la leptina	191
Tabla 4.36. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la leptina, en mujeres	192
Tabla 4.37. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la leptina, en hombres.....	193
Tabla 4.38. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la leptina .	194
Tabla 4.39. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la leptina, en mujeres.....	195
Tabla 4.40. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la leptina, en hombres	196
Tabla 4.41. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del receptor de la leptina.....	198

Tabla 4.42. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del receptor de la leptina, en mujeres	199
Tabla 4.43. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del receptor de la leptina, en hombres	200
Tabla 4.44. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del receptor de la leptina	201
Tabla 4.45. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del receptor de la leptina, en mujeres	202
Tabla 4.46. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del receptor de la leptina, en hombres	203
Tabla 4.47. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del PPAR γ	205
Tabla 4.48. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del PPAR γ , en mujeres	206
Tabla 4.49. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del PPAR γ , en hombres	207
Tabla 4.50. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del PPAR γ ...	208
Tabla 4.51. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del PPAR γ , en mujeres.....	209
Tabla 4.52. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del PPAR γ , en hombres	210
Tabla 4.53. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del PGC1 α	213
Tabla 4.54. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del PGC1 α , en mujeres	214
Tabla 4.55. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del PGC1 α , en hombres	215
Tabla 4.56. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del PGC1 α ...	216
Tabla 4.57. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del PGC1 α , en mujeres.....	217
Tabla 4.58. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del PGC1 α , en hombres	218
Tabla 4.59. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del FTO.....	220
Tabla 4.60. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del FTO, en mujeres	221

Tabla 4.61. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo del FTO, en hombres	222
Tabla 4.62. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del FTO	223
Tabla 4.63. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del FTO, en mujeres	224
Tabla 4.64. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo del FTO, en hombres	225
Tabla 4.65. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la melanocortina.....	226
Tabla 4.66. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la melanocortina, en mujeres	227
Tabla 4.67. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la melanocortina, en hombres	228
Tabla 4.68. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la melanocortina	229
Tabla 4.69. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la melanocortina, en mujeres.....	230
Tabla 4.70. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la melanocortina, en hombres.....	231
Tabla 4.71. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la adiponectina.....	234
Tabla 4.72. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la adiponectina, en mujeres.....	235
Tabla 4.73. Medias basales de las variables antropométricas y de composición corporal según el genotipo de la adiponectina, en hombres.....	236
Tabla 4.74. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la adiponectina.....	237
Tabla 4.75. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la adiponectina, en mujeres	238
Tabla 4.76. Medias basales de las variables bioquímicas según el genotipo de la adiponectina, en hombres	239

10

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA INFORMATIVA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA INFORMATIVA: “Influencia de la dieta vegetariana higienista en los niveles de lípidos en plasma, parámetros antropométricos y de composición corporal. Modulación del efecto por variaciones genéticas”.

En el presente estudio se pretende valorar el efecto de la dieta vegetariana higienista en los niveles lipídicos en sangre, así como en el peso y composición corporal del paciente. Y cómo determinadas variaciones genéticas influyen en la respuesta de cada individuo a la dieta.

La dieta vegetariana higienista tiene efectos cardiosaludables al actuar disminuyendo las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, al tiempo que aumentan los niveles de colesterol HDL, con efecto cardioprotector.

La respuesta a la dieta vegetariana higienista puede estar modulada por determinadas variaciones genéticas, tales como el polimorfismo -514C/T en el gen de la lipasa hepática, el polimorfismo TaqIB en el gen de la CETP, el polimorfismo rs7903146C>T en el gen del TCF7L2, el polimorfismo -2548G/A en el gen de la leptina, el polimorfismo Q223R en el receptor de la leptina, el polimorfismo Pro12Ala en el gen del PPAR γ , el polimorfismo Gly482Ser en el gen del PGC1 α , el polimorfismo rs69939609 en el gen del FTO, el polimorfismo rs17782313 en el gen MC4r y el polimorfismo rs17300539G>A en el gen de la adiponectina.

Con el fin de valorar los efectos de la dieta vegetariana higienista durante su estancia en la Casa de Reposo:

1-. Se realizarán dos extracciones de sangre venosa:

- La primera, de 10ml, al inicio de la estancia en la Casa de Reposo, antes de comenzar la dieta y tras 8 horas de ayuno. En esta primera muestra se valorarán los niveles iniciales de lípidos en sangre, así como los marcadores genéticos que caractericen al individuo y que puedan estar influyendo su respuesta posterior a la dieta.

- La segunda, de 8ml, al finalizar la estancia en la Casa de Reposo, tras el seguimiento de la dieta y tras 8h de ayuno. En esta segunda muestra se determinarán los niveles finales de lípidos en sangre.

2-. Se realizará un estudio del estado nutricional y antropométrico con el fin de valorar las variaciones de composición corporal y peso que se produzcan durante el seguimiento de la dieta.

- Se determinará al inicio de la estancia el peso, talla, índice de masa corporal, perímetro de la cintura y de la cadera, índice cintura/cadera, así como el compartimento graso corporal.
- Al final de la estancia se valorarán las variaciones que se hayan producido.

Las mediciones necesarias se llevarán a cabo tallando y pesando al paciente, midiendo los diferentes diámetros corporales con cinta métrica y determinando la proporción de compartimento graso mediante bioimpedancia.

3-. Al inicio del estudio se cumplimentarán dos cuestionarios que informen sobre el estado de salud del paciente y sus hábitos nutricionales cotidianos antes de iniciar la dieta vegetariana higienista.

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Estudio: “Influencia de la dieta vegetariana higienista en los niveles de lípidos en plasma, parámetros antropométricos y de composición corporal. Modulación del efecto por variaciones genéticas”.

Yo, (nombre y apellidos):

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador):.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha.....Firma del participante

ANEXO 2. MENÚS DE LA INTERVENCIÓN DIETÉTICA

	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7
DESAYUNO	Fruta	Fruta	Fruta	Fruta	Fruta	Fruta	Fruta
COMIDA	1º Ensalada 2º Espagueti con salsa de pimiento	1º Ensalada 2º Patatas con acelgas	1º Ensalada 2º Arroz con verduras	1º Ensalada 2º Verduras al horno con pan	1º Ensalada 2º Pastel de patata	1º Ensalada 2º Patatas al horno con champiñón	1º Ensalada 2º Coca de verduras
CENA	Fruta y yogur	1º Ensalada 2º Berenjenas al horno con tomate 3º Almendras	Fruta y yogur	1º Ensalada 2º Hervido de judías tiernas 3º Almendras	Fruta y yogur	Fruta y yogur	1º Ensalada 2º Coliflor al vapor con tomate 3º Almendras

- El aceite utilizado para aliñar era de oliva virgen de primera presión en frío y se consumía siempre en crudo.
- No se empleaba sal, ni azúcar, ni miel, ni otros edulcorantes tipo sacarina. Sí que se emplearon hierbas aromáticas, como el orégano.
- No se consumía ni café, ni te, ni coca-cola, ni otras bebidas alcohólicas o no a lo largo del día.
- El agua se bebía fuera de las comidas, no durante las comidas.
- Las técnicas de cocción utilizadas fueron al vapor, hervido o al horno.
- Los frutos secos se consumían crudos, sin tostar. Las frutas desecadas, sin azúcar añadido.
- Los cereales empleados (arroz, pan, pasta), eran integrales y de cultivo ecológico.

ANEXO 3. VALORACIÓN NUTRICIONAL DE LOS MENÚS

A continuación se muestran las tablas de la hoja de cálculo para la composición nutricional de cada uno de los 7 menús.

ANEXO 4. CUESTIONARIO PARA EL ESTUDIO DE LAS VARIABLES AMBIENTALES

NOMBRE Y APELLIDOS:

Nº DE IDENTIFICACIÓN:

Nº DE TELÉFONO:

- 1) Sexo (1. Hombre; 2 Mujer):
- 2) Edad (años):
- 3) Peso (kg):
- 4) Talla (m):
- 5) Lugar de nacimiento (población, provincia):
- 6) Estudios realizados (1. No sabe leer ni escribir, 2. Estudios primarios, 3. Bachiller, 4. Diplomatura o Ingeniería Técnica, 5. Licenciatura).
- 7) Puesto de trabajo:
- 8) Estado civil:
- 9) Número de hijos:
- 10) ¿Vive solo? (1. No, 2. Si):
- 11) ¿Del 1 (nada) al 5 (muchísimo), cómo calificaría el grado de estrés que le causa su trabajo?
- 12) ¿Del 1 (nada) al 5 (muchísimo), cómo calificaría el grado de estrés que le causa su vida cotidiana?
- 13) ¿Actualmente cuál es el problema de salud más grave que tiene?
- 14) ¿Problema de salud más grave en el pasado?
- 15) Señale en la casilla las enfermedades personales/familiares que usted o su familia padecen:

	Padre	Madre	Hermanos	Abuelos	Hijos	Usted
Hipertensión						
Colesterol alto						
Azúcar alto						
Enf. Corazón						
Obesidad						
Cáncer						

- 16) ¿Toma actualmente medicamentos para la tensión alta? (1. No, 2. Si). Tiempo de tratamiento (años).
- 17) ¿Toma actualmente medicamentos para la hipercolesterolemia? (1. No, 2. Si). Tiempo de tratamiento (años).
- 18) ¿Toma actualmente medicamentos para la diabetes? (1. No, 2. Si). Tiempo de tratamiento (años).
- 19) ¿Toma actualmente estrógenos o anticonceptivos orales u hormonas para el tratamiento de la menopausia? (1. No, 2. Si). Tiempo de tratamiento (años).
- 20) Edad de la primera menstruación:
- 21) Edad de la menopausia:

